

Aus der Kieferchirurgischen Abteilung des Städtischen
Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin 65

Chefarzt: Professor Dr. med. Dr. med. dent. Herbert Harnisch

Klinische und experimentelle Untersuchungen mit Vasopressinderivaten bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans Jörg Hauer

aus Berlin

1972

Aus der Kieferchirurgischen Abteilung des Städtischen
Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin 65

Chefarzt: Professor Dr. med. Dr. med. dent. Herbert Harnisch

Klinische und experimentelle Untersuchungen mit Vasopressinderivaten bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans Jörg Hauer

aus Berlin

Referent: Professor Dr. med., Dr.med. dent. Herbert Harnisch

Korreferent: Professor Dr. med. Norbert Rietbrock



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 13. 12. 1972

Inhaltsverzeichnis

- A. Einleitung
 - B. Ausführung
 - I. Überblick über die Geschichte der Lokalanästhesie
 - II. Lokalanästhesie und Lokalanästhetika
 - III. Physiologische und pharmakologische Wirkungen der gebräuchlichen Vasokonstringentien
 - IV. Die Vasopressinderivate Octapressin und POR 8 als gefäßkontrahierende Komponenten in der Lokalanästhesie
 - V. Klinische und experimentelle Untersuchungen von Octapressin und POR 8
 - C. Schluß
- Zusammenfassung

Einleitung

Der Schmerz ist, so paradox es klingen mag, eine sehr nützliche Einrichtung der Natur. Er erscheint dem Menschen als wohlthätiger Warner, leider aber auch als nutzloser Quäler. Es ist nicht anzunehmen, daß ein Leben ohne das Schmerzgefühl möglich wäre. Oftmals sind doch gerade diejenigen die gefährlichsten Krankheiten, die ohne die Warnung durch den Schmerz einhergehen und einen Kranken dadurch verführen, nicht rechtzeitig einen Arzt aufzusuchen und sich behandeln zu lassen. Der Patient kennt nicht die Wichtigkeit der Schmerzen. Ihn interessiert weniger die Heilung einer Krankheit als die Ausschaltung des Schmerzes, den er als seinen größten Feind betrachtet. Hier ist es ganz besonders der Zahnschmerz, der durch seine außerordentliche Intensität in der Lage ist, einen Menschen seelisch und körperlich zu zermürben. Nicht zuletzt dadurch erklärt sich die entscheidende Mitbeteiligung von Zahnärzten an der Entwicklung der Narkose und der Lokalanästhesie.

In der Medizin und besonders in der Zahnheilkunde ist es eine der wichtigsten Aufgaben, den Schmerz zu bekämpfen und zu lindern und jede Behandlung oder Untersuchung schmerzfrei auszuführen.

Ausführung

I. Überblick über die Geschichte der Lokalanästhesie

Die Suche nach einer Möglichkeit einer schmerzlosen Operation ist so alt wie der Begriff der ärztlichen Operation selbst. Daher finden wir schon in der antiken Kultur das ärztliche Bestreben, den Schmerz zu lindern bzw. ganz auszuschalten.

Bei den meisten Überlieferungen handelt es sich um rauschartige Zustände, die von den einzelnen Völkern auf verschiedene Art und Weise erreicht wurden. Während in China das Opium den Patienten in einen Rauschzustand versetzte, so wurde im Orient mit Haschisch dasselbe erreicht.

Im Mittelalter wurde durch ätherische Pflanzensubstanzen ein gewisser Dämmerzustand erreicht.

Die ersten Versuche der modernen Narkose wurden von den Zahnärzten H. W. WELLS (1844) mit Stickoxydul und W. F. G. MORTON (1846) mit Äther bei Zahnextraktionen durchgeführt. 1847 beobachtete SIMPSON die betäubende Wirkung des Chloroforms.

Stickoxydul, Äther und Chloroform eroberten sich bald eine souveräne Stellung in der allgemeinen Chirurgie. Doch als die ersten Narkosetodesfälle auftraten, suchte man nach Wegen, diese Zwischenfälle zu verhüten, und kam zu der Auffassung, nur das eigentliche Operationsgebiet zu betäuben.

Die ersten Versuche der örtlichen Anwendung schmerzstillender Mittel wurden 1853 von A. WOOD durch Injektion von Morphinum und Opiumtinktur bei Gesichtsneuralgie ausgeführt. 1866 wurde durch RICHARDSON mit Hilfe des Äthersprays die Kälteanästhesie eingeführt. Als dann NIEMANN 1860 das Cocain rein dargestellt

hatte, konnte der Wiener Augenarzt KOLLER 1884 zum ersten Male eine Lokalanästhesie mit einem chemischen Mittel durchführen. 1885 wandte ROBERTS bei der Injektion von Cocainlösung den Esmarschen Druckverband an. Er kam dadurch mit kleinen Dosen aus und setzte so die allgemeine Toxizität des Cocains herab. Zur gleichen Zeit wurde von HALSTEDT die erste Zahnextraktion in Leitungsanästhesie (Mandibularanästhesie) ausgeführt. Der eigentliche Begründer der modernen Lokalanästhesie ist SCHLEICH. Sein Verdienst war es, 1892 die Injektionsanästhesie verbreitet zu haben.

Ein neuer Abschnitt in der Geschichte der Lokalanästhesie begann, als BRAUN 1903 das Adrenalin als Zusatzmittel zum Lokalanästhetikum benutzte und im Jahre 1905 EINHORN das Novocain (Procain) entdeckte. Mit Novocain (Procain) wurde ein Lokalanästhetikum geschaffen, das sich in der Kombination mit Adrenalin nach über 60-jähriger Anwendung eine so überragende Stellung in der Chirurgie und Zahnheilkunde eroberte, daß es heute noch als das meistgebrauchte örtliche Betäubungsmittel angesehen werden kann.

In neuerer Zeit sind die aus Anilinverbindungen bestehenden Lokalanästhetika in den Vordergrund gerückt. Hier wurde besonders das von LOEFGREN 1946 in Schweden entwickelte Lidocain (Xylocain und Xylaesthesin) der wichtigste Konkurrent des Procains (Novocains).

II. Lokalanästhesie und Lokalanästhetika

Schon SCHLEICH erkannte die Vorteile der Infiltrationsanästhesie gegenüber der Narkose. Er forderte, die Anwendung der Narkose verbieten zu können, wenn eine Schmerzbeseitigung auch durch die Lokalanästhesie zu erreichen ist. Dieser Wunsch hat sich bis heute zum großen Teil durchgesetzt. Es fehlt auch jetzt nicht an Warnungen vor der Narkose.

Immerhin wird unter dem Einfluß der derzeit laufenden Entwicklung damit zu rechnen sein, daß der Fortschritt der neuzeitlichen Narkoseverfahren und die spezielle Ausbildung zum Anästhesisten die Kunst der örtlichen Betäubung in unseren Operationsräumen verdrängen könnte (SEIFERT).

SCHMUZIGER beschränkt die Narkose in der Zahnheilkunde auf nachfolgende Fälle:

1. Bei Patienten mit geistigem Unverständnis für den Eingriff, wie dies bei Imbezillen und kleinen Kindern gegeben ist.
2. Evtl. auch bei außerordentlich nervösen Patienten, die durch eine adäquate Praemedikation nicht beruhigt werden können.
3. Bei dringenden Eingriffen, wobei der Injektionsweg der Nadel durch eine eitrige Entzündung verlegt ist.
4. Bei Abszeßinzisionen von extraoral, wobei die Freilegung der Abszeßhöhle oder das Einführen eines Gummidrains einen größeren Eingriff verlangt.
5. Bei größeren Kieferoperationen.

Diese Stellungnahmen und gleichzeitig günstige Entwicklung zufriedenstellender Lokalanästhetika führten dazu, daß z.B.

an der Züricher Klinik im Rahmen der Behandlung von 4.500 bis 5.000 ambulanten Patienten im Jahr nur in vier bis fünf Fällen Extraktionen in Narkose durchgeführt wurden (SCHMUZIGER).

Diese Feststellung gilt heute nicht mehr ganz. So war z. B. von dem Patientengut der kieferchirurgischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses in Berlin bei insgesamt 2.553 ambulanten Patienten (Zeit vom 15. 3. 1963 - 15. 3. 1964 - kleine und mittelgroße operative Eingriffe) in 86 Fällen eine Narkose notwendig, während 2.394 Fälle in Lokalanästhesie und die übrigen 73 Fälle in Kombination von Narkose und Lokalanästhesie behandelt werden konnten (MOHARM).

Nach Untersuchungen des englischen Gesundheitsministeriums wurden in England und Wales zwischen 1959 und 1965 schätzungsweise 3 Millionen Narkosen zur Zahnbehandlung verabreicht. Dabei waren 51 Todesfälle gemeldet worden (THORSHAUGE). Ein Todesfall auf etwa 60.000 Narkosen ist an sich minimal, aber man muß auch daran denken, daß darunter gesunde und frische, aber nervöse Patienten waren, bei denen nur ein paar Zähne extrahiert, ein Abszeß inzidiert oder Füllungen gelegt werden mußten.

Eine andere anästhesiologische Mortalitätsstatistik in England (BOURNE) weist nach, daß dort in 20 Jahren 1.200 Patienten während banaler Eingriffe unter der Anästhesie ad exitum kamen (allgemeinmedizinische Eingriffe). Hierbei handelt es sich ausschließlich um Todesfälle, die in Stickoxydurnarkose (Lachgas), welche als relativ gefahrlos gilt, auftraten.

Wollte man diese Verhältniszahlen für die zahnärztliche Lokalanästhesie berechnen, so käme man auf astronomische Zahlen; denn erst auf viele Millionen Injektionen kommt ein ernsthafter Zwischenfall. Trotz des hohen Standes der heutigen Technik der Lokalanästhesie treten immer wieder Komplikationen ein, die leider in manchen Fällen zum Tode des Anästhesierten führen.

Welcher Art sind nun die Komplikationen, die durch die Lokalanästhesie im Zahn-, Mund-, Kiefer- und Halsbereich entstehen können?

Auf der Suche nach den Ursachen der immer wieder auftretenden Zwischenfälle bei der Lokalanästhesie ist zunächst zu klären, welcher Bestandteil eines Anästhesiegemisches die toxischen Erscheinungen hervorruft. Man sollte sich darüber klar sein, daß Lokalanästhetika als auch Vasokonstringentien Gifte sind (EVERS). Nebenwirkungen pharmakologischer Natur können bei der Injektion oder anderwärtigen Verabreichung von Lokalanästhetika und Vasokonstringentien aus folgenden Gründen auftreten:

1. Toxische Überdosierung,
2. Besondere Empfindlichkeit des Patienten (Hyperreaktion),
3. Allergie.

Von vielen Autoren wurde seit jeher das Lokalanästhetikum für evtl. Zwischenfälle verantwortlich gemacht. SCHLEICH, dessen Verdienst es war, 1892 die Injektionsanästhesie eingeführt zu haben, erkannte, daß 2 - 5 %ige Cocainlösungen an Vergiftungserscheinungen schuld waren und gab an, nur noch 0,01 - 0,2 %ige Cocainlösungen zu verwenden.

Als einziges Lokalanästhetikum wirkt Cocain gefäßkontrahierend und führt dadurch zu einer gewissen Anämie und Resorptionshemmung. Nach ÖLKERS lähmt es die sensiblen Nervenendigungen. Am Applikationsort kann es zuweilen zu Gewebsschädigungen kommen. Gelangt Cocain in den Kreislauf, so ist eine Allgemeinvergiftung zu befürchten, die den Patienten gegebenenfalls die ganze Skala der vasomotorischen Störungen durchlaufen lassen, wie Blässe, Übelkeit, Angstgefühl und Neigung zur Ohnmacht. In anderen Fällen beobachtet man Zeichen zentraler Erregung in Form

von Heiterkeit, Rededrang, Halluzinationen und Delirium. Hier sind also die psychischen Funktionen gesteigert. Bei höherer Dosierung finden sich Benommenheit, Erbrechen, Kollapssymptome, Dilatation der Pupille, klonische und tetanische Zuckungen. In schweren Fällen kommt es zum Tod durch Respirationslähmung (BRAUN).

Heute wird das Cocain in der Heilkunde namentlich von Otologen noch gern als wirksames Oberflächenanästhetikum wegen seiner hohen Penetrationsfähigkeit der Schleimhaut verwandt. In der Zahnheilkunde findet es lediglich noch bei der Druckanästhesie der Pulpa Verwendung (SCHMUZIGER, IMMENKAMP).

Mehrere Zwischenfälle beim Gebrauch des Cocains als Lokalanästhetikum, seine begrenzte Haltbarkeit in wässriger Lösung, die schlechte Sterilisierbarkeit dieser Lösung und die Gefahr, eine Cocainsucht hervorzurufen, gaben Veranlassung, nach neuen Stoffen zu suchen. Über Eucaïn, Orthoform, Anaesthesin und Cycloform, kam man zu dem von EINHORN 1905 dargestellten Novocain.

Die Wirkung des Novocains auf die sensiblen Nervenendigungen ist weit schwächer als die des Cocains. Als Oberflächenanästhetikum ist es nicht geeignet, da ihm das schnelle Durchdringungsvermögen des Cocains durch die Schleimhaut fehlt. Die lokalen, die resorptiven, zentralen und peripheren Wirkungen des Novocains sind vorwiegend Lähmungs- und Hemmungswirkungen. Sie werden dahingehend zusammengefaßt, daß es sympathico-parasympathicolytisch, ganglienlähmend und spasmolytisch wirkt, daß es ein Antagonist aller die Skelett und glatte Gefäßmuskulatur erregenden Pharmaka ist und daß es die Erregbarkeit des Herzmuskels hemmt und Arrhythmie und Kammerflimmern beseitigen kann (GEBHARDT - IMMENKAMP).

Örtliche Nebenwirkungen besitzt das Novocain nicht. 10 %ige Lösungen bewirken einen leichten Reizzustand mit geringer

Blutüberfüllung, wie ihn jede andere konzentrierte, hyperosmotische Salzlösung durch ihre physikalischen Eigenschaften ebenfalls verursacht (BRAUN).

Die Vorzüge des Novocains, die ausgezeichnete Anästhesie, die relative Gewebefreundlichkeit, die relativ geringe Giftigkeit und ferner die Sterilisierbarkeit, sind die Gründe dafür, daß es sich über 60 Jahre unerschüttert in der Lokalanästhesie gehalten hat und noch heute stets als Vergleichslösung bei der Erprobung neuentwickelter Lokalanästhetika herangezogen wird.

Eine Schwierigkeit allerdings galt es auszuschalten. Gegenüber dem Cocain, das vasokonstringierend wirkt, führt Novocain zu einer Vasodilatation der Gefäße. Dies bedingt eine ungenügende Anämie in dem betroffenen Gewebe, was die Resorption des Novocains beschleunigt und damit die allgemeine Toxizität erhöht und die Dauer der anästhetischen Wirkung verkürzt.

BRAUN wies als erster darauf hin, daß diese Eigenschaft des Novocains durch Zusatz von Adrenalin zu beheben sei. Durch diesen Zusatz war es möglich, das Novocain über längere Zeit am Orte der Applikation zu halten und auch eine während der Operation angenehme Anämie zu erhalten, womit eine gute Übersicht über das Operationsfeld verbunden ist.

Zunächst war man auch der Auffassung, daß die relativ geringe Toxizität des Novocains durch den Zusatz des resorptionsverzögernden Adrenalins weiter vermindert würde. Im PORT-EULER-Lehrbuch der Zahnheilkunde wurde die Maximaldosis für das Novocain mit 0,75 g angegeben, für das Novocain mit Adrenalinzusatz aber mit 2 g.

Neuere Untersuchungen zeigten jedoch andere Ergebnisse. Nach umfangreichen Tierversuchen durch ÖLKERS, HARNISCH und HATTEMER wurde der Nachweis erbracht, daß bei einer Kombination von Novocain und Adrenalin nicht nur eine Summierung der Giftwirkung eintritt, sondern sogar eine Potenzierung. Die Toxizität

wird sowohl bei intravenöser als auch bei subkutaner Applikation gesteigert.

Bei intravenösen Injektionen von Novocain stellte HOLLER bei Zusatz von Adrenalin 1 : 80.000 eine Giftigkeitssteigerung um das 2,53-fache fest. SCHMUZIGER gibt an, daß die Toxizität bei Zusatz von Adrenalin 1 : 40.000 für Novocain um 60 % und für Cocain um 240 % steigt.

Auch BJÖRN machte die Beobachtung, daß ein Adrenalinzusatz zum Lokalanästhetikum eine Toxizitätssteigerung sowohl bei i. v. Applikation als auch bei subkutaner Injektion bewirkt.

BJÖRN prüfte im Tierversuch die Blutkonzentration des Lokalanästhetikums nach Applikation eines Präparates mit und ohne Vasokonstringens. Hier zeigte sich, daß Adrenalin die Resorption von subkutan oder perineural injizierten Anästhesielösungen verzögert. In Übereinstimmung mit den klinischen Erfahrungen setzt BJÖRN auch die offiziellen Maximaldosen von Lokalanästhetika mit Vasokonstringenzzusatz wesentlich höher an als für das gleiche Präparat ohne gefäßverengenden Zusatz.

Wie aus der Literatur zu ersehen ist, treten die meisten Komplikationen bei der Anwendung eines Lokalanästhetikums im Kopf-Hals-Bereich auf, was sicherlich durch die besonderen anatomischen Gegebenheiten, wie starke Durchblutung, Nachbarschaft von nervösen Zentren und Schaltstellen bedingt ist. Zur Ermittlung der Dosierungsfrage ist also der Ort der Injektion von einiger Bedeutung. So glaubt z. B. HENSCHEN, daß die Toxizität lokalanästhetischer Lösungen im Quadrat mit der Entfernung vom Gehirn abnimmt.

HARNISCH führte dazu tierexperimentelle Untersuchungen durch und zeigte, daß bei den Versuchstieren (Kaninchen) ein bedeutender Unterschied in der Toxizität eines Lokalanästhetikums (Novocain - Suprarenin) bei verschiedenem Applikationsort be-

steht. Bei intramuskulärer Injektion am Hinterbein mußte die doppelte Dosis appliziert werden bis Vergiftungserscheinungen auftraten als bei intraoralen, submuköser Injektion.

Auch die Injektion in ein entzündetes Gebiet kann zu Komplikationen führen. Nach SCHUCHARDT und SCHÖN ist die Infiltration in entzündetes Gewebe bis zu einem gewissen Grad der intravenösen Injektion gleichzusetzen, da die Arteriolen und Kapillaren eine verringerte Ansprechbarkeit auf das Adrenalin zeigen, so daß Adrenalin und Anästhetikum wesentlich schneller ins Blut gelangen können. SCHMUZIGER schlägt hier vor, bei Injektionen in entzündetes Gewebe vorerst den ganzen Herd mit adrenalinhaltiger Lösung im Gesunden zu umspritzen. Dadurch wird die Resorption auf dem Wege der entzündlich erweiterten Gefäße herabgesetzt. Nach einer gewissen Zeit setzt aber die Adrenalinwirkung aus, und es kann jetzt, besonders bei der Anwendung einer hochkonzentrierten Anästhesielösung, eine zu überstürzte Resorption auftreten (SCHMUZIGER).

In der Zahnheilkunde ist das zu operierende Gebiet nicht so leicht zu infiltrieren, wie das bei der allgemeinen Chirurgie möglich ist. Soll das Anästhetikum bis zur Wurzelspitze eines Zahnes gebracht werden, so gelangt die Lösung auf dem Diffusionsweg durch Umspritzung des Knochens an den gewünschten Ort. Dadurch tritt jedoch eine erhebliche Verdünnung bei der Anästhesielösung auf, so daß eine genügende Wirkung nur durch höhere Konzentration erreicht wird. In der Zahnheilkunde werden deshalb 2-4 %ige Novocainlösungen verwendet. Da jedoch konzentriertere Lösungen schneller resorbiert werden, weil hierbei das Konzentrationsgefälle gegenüber der Umgebung größer ist als bei minderprozentigen Lösungen, wird von G. FISCHER und HARNISCH davor gewarnt, die Konzentration von 2 % Novocain zu überschreiten. HARNISCH rät als therapeutische Dosis im Kopfgebiet, das wegen seiner guten Durchblutung besonders gefährdet sei, 0,4 g Novocain gleich 20 ccm einer 2 %igen Lösung in der ambulanten zahnärztlichen Praxis nicht zu überschreiten.

Jedoch ist bei Verwendung der 4 %igen Lösung bei gleicher absoluter Dosis und gleichem Vasokonstringenzsuzusatz die Tiefenwirkung und die Anästhesiedauer wesentlich größer als bei der 2 %igen Lösung (IMMENKAMP, SCHUCHARDT und SCHÖN).

Bei tierexperimentellen Untersuchungen haben HARNISCH und NOCKE festgestellt, daß die gleiche Menge eines Anästhetikums (Procain) in 2 %iger Lösung mit und ohne Zusatz von Adrenalin relativ toxischer wirkt als die einer 4 %igen Lösung. Sie folgern daraus, daß die Toxizität mit der Größe der Resorptionsfläche ansteigt.

Auch die Injektionsgeschwindigkeit hat einen Einfluß auf die Toxizität. SCHAUMANN hat festgestellt, daß ein Kaninchen stundenlang eine intravenöse Infusion von 2 mg Novocain pro kg und Minute vertragen kann. Hier ist also die Entgiftung des Anästhetikums in einer bestimmten Zeiteinheit größer als die Giftzufuhr.

HARNISCH hat gefunden, daß bei der zeitlosen Dauerinfusion von Pantocain 0,15 mg pro kg und Minute und vom Xylocain 0,5 mg pro kg und Minute vertragen werden.

Die modernen Lokalanästhetika und die modernen Vasokonstringentien verursachen - für sich genommen - keine nennenswerten lokalen Gewebsschädigungen, nicht einmal in hohen Konzentrationen. Dagegen kann die Kombination Lokalanästhetikum mit Vasokonstringens an der Injektionsstelle lokale Entzündung, Blutung, Ödem oder Nekrosen hervorrufen, besonders bei bestimmten Versuchstierarten wie Ratten und Kaninchen (BJÖRN). Die Ursache hierfür dürfte wohl in der verlängerten Einwirkungszeit des Lokalanästhetikums zu sehen sein, die eine Folge der Gefäßkontraktion ist. Das spricht nun dafür, daß die Lokalanästhetika doch eine gewisse wenn möglicherweise auch nur geringe lokale Gewebstoxizität besitzen. Die klinischen Erfahrungen haben andererseits klar gezeigt, daß die am häufigsten

verwendeten Lokalanästhetika - mit oder ohne Adrenalin-
keine nennenswerte gewebsschädigende Wirkung zeigen (BJÖRN).

Um eine optimale Verträglichkeit zu erzielen, sollte ein
Lokalanästhetikum isoionisch, isotonisch und isothermisch
sein.

Die Beziehung der Wasserstoff-Ionenkonzentration zur Schmerz-
empfindung haben von GAZA und BRANDI erörtert. Nach eingehen-
den Untersuchungen wurde festgestellt, daß isothermische,
isotonische Phosphatpufferlösungen, die einen PH-Wert von
7,2 - 8,0 haben, keinen Schmerz bei intrakutaner Injektion
auslösen. Bei Lösungen mit einem PH-Wert unter 7,2 traten
Schmerzen auf, und zwar um so stärker, je kleiner der PH-Wert
war. In Ergänzung dazu beobachtete man andererseits jedoch,
daß bei langsamer Injektion selbst saure Lösungen mit einem
PH-Wert von 5,8 fast schmerzlos vertragen wurden. Dies ist
darin begründet, daß die Pufferlösung der Gewebsflüssigkeit
umgehend wirksam wurde und das Basen-Säure-Gleichgewicht im
Gewebe wiederherstellte.

Fabrikfertige Anästhesielösungen haben einen PH-Wert, der bei
den einzelnen Präparaten zwischen 3,4 und 6,9 schwankt. Dies
liegt u. a. darin begründet, daß das Adrenalin nur im sauren
Milieu stabil bleibt und gegen Alkali sehr empfindlich ist.
Daher werden Novocain-Adrenalinlösungen immer in alkalifreien
Gläsern aufbewahrt. Durch die Applikation solcher sauren Lö-
sungen entsteht durch die konstriktorische Wirkung des Adre-
nalins eine Acidose am Injektionsort. Diese wird einerseits
durch die verminderte Zufuhr von Alkali aus der Blutbahn, das
die injizierte saure Lösung puffern könnte, und andererseits
durch die Anhäufung der Stoffwechselprodukte, deren Abtrans-
port durch die Anämie behindert ist, hervorgerufen. Es kann
hier zu Nachschmerzen und Gewebsschädigungen (Nekrosen)
kommen.

Auch greifen die sauren Anästhesielösungen relativ leicht die Metallteile der Spritzen und die Injektionskanülen an, was zu einer Verunreinigung der Injektionslösungen mit Metallionen führen kann. Bestimmte Metallionen, vor allem Kupferionen, haben sich selbst in sehr geringen Konzentrationen als biologisch aktiv erwiesen. Es kommt hier zu ausgedehnten und langdauernden Gewebsödemen. Es ist deshalb überaus wichtig, daß zur Injektion bestimmte saure Lösungen keinem längeren Kontakt mit Metallen ausgesetzt werden (BJÖRN).

Die Forderung der Isotonie bei einem Injektionsmittel wird insofern begründet, als nur solche Lösungen den geringsten Schaden an der lebenden Zellsubstanz verursachen. Hypotonische Lösungen bewirken eine Quellung des Gewebes, während hypert onische Lösungen dem Gewebe Wasser entziehen und somit eine Schrumpfung der Zellen bewirken. Beide schädigen das Gewebe und rufen Schmerzen, Lähmungen, Quellungen und Nekrosen hervor. Durch Zusatz von 0,9 %iger Kochsalzlösung werden niedrigprozentige lokalanästhetische Lösungen isotonisch gemacht. Bei den 2 und 4 %igen Lösungen muß dagegen der osmotische Druck des Betäubungsmittels mit beachtet werden, und es darf hier infolgedessen nur eine 0,6 %ige Kochsalzlösung benutzt werden (IMMENKAMP).

Die Forderung nach Isothermie der Lösung kann durch Erwärmen auf Körpertemperatur leicht erfüllt werden.

Zu der Frage, ob z. B. das Novocain und andere Lokalanästhetika mit guter Verträglichkeit überhaupt Vergiftungen hervorrufen können, finden sich in der Literatur unterschiedliche Auffassungen.

Nach den Untersuchungen von SCHUCHARDT und SCHÖN über die Funktion isolierter Zellgruppen unter Novocain-Einwirkung ergaben sich keine Anhaltspunkte über die Beeinträchtigung der physiologischen Vorgänge. Sie schließen daraus, daß Störungen,

die im klinischen Gebrauch auftreten, auf den Zusatzkomponenten der Anästhesielösung beruhen. BRAUN und LÄWEN vermuten, daß eine Vergiftung durch Novocain und seine Derivate möglich sei, da die Lokalanästhetika eine selektive Affinität zum Gewebe des gesamten Nervensystems zeigen. Viel Angaben über Vergiftungserscheinungen nach Applikation von Novocain sind in der Literatur nicht zu finden. Hierzu beschreiben BRAUN und LÄWEN einen sehr eindrucksvollen Selbstversuch von LIEBL, der sich 0,75 ccm einer 10 %igen Novocainlösung unter die Haut seines Oberschenkels spritzte und nach 5 Minuten ein Wärmegefühl im ganzen Körper, besonders in der Lebergegend, leichte Übelkeit und Brechreiz sowie allgemeine Unruhe spürte. Außerdem traten Taubheit im linken Ohr, Akkomodationsschwierigkeiten, stechender Kopfschmerz und Parästhesien im Radialisgebiet auf. Nach einer halben Stunde "Unlustempfindung" kehrte das normale Wohlbefinden zurück.

MATHIS gibt plötzliche Blässe des Gesichts, Übelkeit, Blutdrucksenkung und Kollapserscheinungen als Vergiftungssymptome bei Novocainüberempfindlichkeit an.

HARNISCH und HATTEMER beobachteten an weißen Mäusen nach Gabe von 4 %igem Novocain motorische Unruhe, Lähmungen und teilweise heftige Krämpfe.

Auch andere Autoren (ADLER und URI, GORDONOFF und STEUBE, IMMENKAMP) beobachteten ähnliche Erscheinungen, Die Symptome Blässe, Übelkeit, Brechreiz, motorische Unruhe, Krämpfe, Zyanose und letztlich der Atemstillstand scheinen im Vordergrund zu stehen.

GORDH teilt die allgemeinen Komplikationen, die durch die toxische Wirkung der Lokalanästhetika auf verschiedene Organsysteme hervorgerufen werden, nach den klinischen Symptomen ein, z. B. in Kreislaufreaktionen und neurologische Reaktionen.

Während manchmal zentralnervöse Symptome mit Krämpfen, Bewußtseinsverlust und Atemdepression dominieren, so stehen in anderen Fällen kardiovaskuläre Wirkungen mit Kreislaufkollaps als Primärsymptom im Vordergrund.

Durch experimentelle Untersuchungen von STEINHAUS wurde gezeigt, daß die Lokalanästhetika die Hirnrinde und die höheren Zentren reizen, während Medulla und Ponsgebiet deprimiert werden. So treten im ersten Falle Reizsymptome in Form von tonischen und klonischen Krämpfen auf. Im zweiten Falle überwiegt die Atemdepression.

Bei einer Wirkung auf den Kreislauf sind für die kardiovaskulären Symptome ein Blutdruckabfall und eine direkte Myocardwirkung, die das Kontraktionsvermögen und die Reizleitung betrifft, kennzeichnend (STEINHAUS, GORDH).

Nach GORDONOFF lassen sich viele der an sich sehr seltenen Todesfälle bei der Lokalanästhesie auch durch allergische Reaktion erklären. Aus Literaturangaben entnahm er, daß der letale Ausgang meistens im Anschluß an die Zweitinjektion einzusetzen pflegt. Nach MOHORN beruhen heute nur etwa 1 % aller Zwischenfälle nach Lokalanästhesie auf allergischer Basis.

Es treten jedoch auch Reaktionen bei Patienten auf, die nachweislich noch nie in Kontakt mit einem Lokalanästhetikum gekommen sind. MATHIS erwähnt die Möglichkeit einer angeborenen Überempfindlichkeit und nennt die oben beschriebenen Vergiftungssymptome: Blässe des Gesichts, Übelkeit, Blutdruckabfall und Kollapserscheinungen.

Nach IMMENKAMP ist für die Auslösung von allergischen Reaktionen eine ganze Gruppe von Präparaten verantwortlich, die alle eine primäre aromatische Aminogruppe enthalten. Man findet sie bei den Abkömmlingen der Paraaminobenzoesäure (Novocain, Anästhesin), der Sulfanilsäure (Sulfonamide) und denen der

Paraaminosalicylsäure (Pas). Durch diese Mittel kann es zu einer Gruppensensibilisierung kommen und bei Patienten, die mit einem dieser Präparate sensibilisiert wurden, können andere Mittel dieser Gruppe eine allergische Reaktion auslösen.

III. Physiologische und pharmakologische Wirkungen der gebräuchlichen Vasokonstringentien

Die Nebenerscheinungen, die bei der örtlichen Betäubung auftreten, sind in den wenigsten Fällen durch das Lokalanästhetikum, sondern meistens durch die vasokonstringierenden Zusätze bedingt. Es hängt die allgemeine Verträglichkeit der Lokalanästhetika also weitgehend von diesen Zusätzen ab (KÖRTGE, PELNITZ u. a.).

Sämtliche Lokalanästhetika mit Ausnahme von Cocain wirken gefäßerweiternd und werden daher verhältnismäßig rasch von der Injektionsstelle abtransportiert. Um eine ausreichende Anästhesie in besonders reichlich vaskularisiertem Gewebe, wie z. B. der Umschlagfalte, zu erzielen, muß daher dem Lokalanästhetikum ein gefäßkontrahierendes Mittel zugesetzt werden. Es wäre theoretisch wünschenswert, ein Lokalanästhetikum zu finden, das auch ohne Zusatz eines Vasokonstringens die nötige anästhetische Wirkung besitzt (EVERS). Neuere Präparate, wie z. B. Prilocain (Xylonest) benötigen nur noch äußerst kleine Vasokonstringensmengen, um eine optimale klinische Wirkung zu gewährleisten.

BRAUN hat als erster die Bedeutung des Vasokonstringens Adrenalin für die Lokalanästhesie erkannt und ausgewertet. Durch den Zusatz eines Vasokonstringens erreicht man bei den heute gebräuchlichen Betäubungsmitteln folgende Vorteile (EVERS, IMMENKAMP, SEIFERT):

1. Gesteigerte Aufnahme in die Nervenstrukturen und damit bessere Wirkung,
2. Verlängerte Anästhesiedauer,
3. Geringeres Risiko toxischer Nebenwirkungen,
4. Die Möglichkeit, die Dosis herabzusetzen und dennoch eine klinisch vollwertige Anästhesie zu erzielen,
5. Eine Blutleere im Operationsgebiet.

Das Adrenalin, das BRAUN schon vor über 60 Jahren dem Novocain zugesetzt hat, besitzt heute noch eine so bedeutende Stellung in der Lokalanästhesie, daß es bis jetzt durch kein anderes Mittel verdrängt werden konnte. Im Jahre 1901 gelang es ALDERICH und TAKAMINE es in kristallinischer Form zu gewinnen. Nachdem STOLZ und DAKIN es synthetisch dargestellt hatten, wurde es als synthetisches 1-Adrenalin von den Farbwerken Hoechst unter dem Namen Suprarenin in den Handel gebracht. Das meiste Adrenalin, in Amerika Epinephrin genannt, wird heute synthetisch gewonnen.

Chemisch ist Adrenalin ein Brenzkatechinderivat, das Brenzkatechin-methylaminoäthanol. Es kommt in zwei optisch aktiven Formen vor; das natürliche Hormon ist linksdrehend. (+)-Adrenalin ist viel schwächer wirksam als (-)-Adrenalin. Das synthetisch hergestellte Adrenalin ist optisch inaktiv, es kann aber in die optischen Isomeren gespalten werden, von denen das linksdrehende Isomere genau die gleichen Wirkungen wie das in der Natur vorkommende besitzt (MØLLER).

Adrenalin kommt im Nebennierenmark, zusammen mit Noradrenalin vor. Man nimmt an, daß Adrenalin durch Methylierung von Noradrenalin im Nebennierenmark gebildet wird. Auch in anderen Organen findet man minimale Mengen Adrenalin, deren Bildung von chromaffinem Gewebe erfolgt (MØLLER).

Die Hormonabgabe wird weniger auf dem Blutwege, sondern fast ausschließlich auf dem Nervenwege ausgelöst, und zwar durch sympathische Fasern über Grenzstrang-N-splanchnicus (REIN-SCHNEIDER).

Adrenalin wirkt auf die sympathischen Rezeptoren, und zwar sowohl auf die α - wie auf die β -Rezeptoren. Die ausgelösten Wirkungen beider Rezeptoren sind einander entgegengesetzt. Daher ist die Wirkung des Adrenalins auf Organe, welche beide Arten von Rezeptoren enthalten, wie z. B. die glatte Muskulatur, die Resultante von zwei einander entgegengesetzt gerichteten

Wirkungen. Die allgemeine Wirkung von Adrenalin gleicht den Erscheinungen nach einer Reizung der adrenergen Nerven (MØLLER).

Adrenalin erweitert die Kapillaren, verengt jedoch die präkapillären Arteriolen, so daß die Kapillarerweiterung wirkungslos bleibt und eine anämische Zone am Ort der Injektion entsteht (ADLER und URI). Ist der Adrenalinzusatz sehr gering und bleibt dadurch die Kontraktion der präkapillären Arteriolen aus, dann führt eine Erweiterung der Kapillaren zu einer Hyperämie im Injektionsgebiet und kann als Allgemeinerscheinung eine Blutdrucksenkung zur Folge haben, was als inversive Adrenalinreaktion bezeichnet wird.

Durch eine plötzliche Adrenalinausschüttung aus den Nebennieren kommt es durch Erregung der Acceleransfasern am Herzen zu einer Tachycardie. Obwohl durch eine starke Erweiterung der Muskelgefäße der gesamte periphere Kreislaufwiderstand herabgesetzt wird, kommt es durch Kontraktion anderer Gefäße, u. a. der Venen, zu einer Erhöhung des venösen Zustromes zum Herzen und damit zu einer Erhöhung des Herzminutenvolumens. Während der diastolische Druck, im wesentlichen durch die Abnahme des peripheren Strömungswiderstandes, sinkt, kommt es durch Steigerung des Schlagvolumens des Herzens zu einer systolischen Drucksteigerung. Der arterielle Mitteldruck bleibt dabei unverändert. Erst bei unphysiologisch hohen Dosen von Adrenalin kommt es zu einer Erhöhung des arteriellen Mitteldrucks (REIN-SCHNEIDER).

Von einem geschädigten Herzen wird eine derartige Beanspruchung u. U. nicht bewältigt, so daß eine Adrenalinanwendung bei der örtlichen Betäubung zu einem Versagen des Herzens führen kann. Diesem, nur wenige Minuten dauernden, Blutdruckanstieg kann aber auch eine Blutdrucksenkung folgen, sog. "paradoxe Blutdrucksenkung" (SCHAUMANN), die durch eine parasymphatische Gegenregulation über den Sinus caroticus und den Vagus ausgelöst wird. SOEHRING nennt diesen Vorgang "überschießende

Gegenregulation", die bei gleichzeitiger Versackung der Hauptblutmenge in das Splachnicusgebiet eine starke Blutdrucksenkung bewirkt. Es wird angenommen, daß diese Erscheinung oft die Ursache einer bei Adrenalingebrauch in der Lokalanästhesie auftretenden Ohnmacht oder eines Kollapses ist.

Eine weitere unangenehme Nebenerscheinung kann das Adrenalin bei Verwendung während einer Narkose hervorrufen. Bestimmte Narkotika wie z. B. Cyclopropan, Trichloräthylen und Halothan wirken direkt auf das Myokard und lösen indirekte Effekte auf das Reizleitungssystem aus, wodurch der Herzrhythmus sensibilisiert wird. Eine örtliche Infiltration mit Katecholaminen, insbesondere mit Adrenalin, ist hier kontraindiziert, weil hierdurch Herzarrhythmien hervorgerufen werden können (IMMENKAMP, HÜGIN).

Die Gefäße der Skelettmuskulatur werden durch Adrenalin erweitert, wodurch es zu einer erhöhten Durchblutung kommt. Damit ist auch eine Steigerung des Stoffwechsels gekoppelt. Eine Mobilisierung und Abbau von Glykogen aus Leber und quergestreifter Muskulatur bewirkt einen erhöhten Blutzuckerspiegel. Die Stoffwechselwirkung des Adrenalins ist wahrscheinlich auf ein Oxydationsprodukt, das Adrenochrom, zurückzuführen (REIN-SCHNEIDER).

Die Wirkungen des Adrenalins machen es verständlich, daß es oft als Grund für das Auftreten von Nebenerscheinungen wie Unruhe, Angstgefühl, Blässe, Blutdrucksteigerung, Herzbeschwerden, vertiefte Atmung und Ohnmacht genannt wird. Das gefährlichste bei dem Präparat Novocain-Suprarenin ist das Suprarenin (G. FISCHER). Patienten mit erhöhter Tonuslage des sympathischen Nervensystems, sog. Sympathikotoniker, z.B. Hypertoniker und Schilddrüsenkranke, ferner Patienten mit Herzerkrankungen und Diabetiker sind besonders gefährdet. Bei einer zufälligen intravenösen Applikation von Adrenalin kann es hier zu den unangenehmen Begleiterscheinungen kommen.

Man sollte jedoch nicht jeden Zwischenfall der Wirkung des Adrenalins zuschreiben, denn die psychische Komponente sollte hier nicht unbeachtet bleiben. MATHIS bezeichnet die Ohnmacht als eine Reaktion, die meist auf psychische Reize wie Schreck, Anblick von Blut, unangenehme Gerüche oder Erwartung einer Operation auftritt.

Es hat sich bei Untersuchungen gezeigt, daß der Blutdruck sowohl bei Normotonikern als auch bei Hypertonikern ansteigt, sobald sie das Wartezimmer des Zahnarztes betreten. Durch eine Prämedikation mit kurzwirkenden Barbituraten ließ sich dieser Blutdruckanstieg bei Hypertonikern signifikant reduzieren. Auch bei Zahnextraktionen an Patienten ohne Prämedikation, die eine Lokalanästhesie ohne Adrenalinzusatz erhalten hatten, war ein Ansteigen des Blutdruckes zu beobachten. Wurde die Anästhesie mit adrenalinhaltigen Lösungen durchgeführt, so blieb ein Blutdruckanstieg aus (CHERASKIN).

In einer anderen Versuchsreihe von CHANNON und ISBELL wurde durch Bestimmung der Blutkonzentration freier 17-Hydroxycorticosteroide die Reaktion der Nebennierenrinde auf dentale Anästhesien festgestellt, wobei eine Zunahme dieser Substanzen im Blut als Ausdruck einer Stressreaktion angesehen wird. In 3 verschiedenen Gruppen wurde eine Injektion mit Xylocain, mit Xylocain-Exadrin und mit physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt. In einer vierten Gruppe wurde nur ein Einstich (ohne nachfolgende Injektion) vorgenommen, und in einer fünften Gruppe wurde eine Injektion angekündigt, aber nicht durchgeführt. Während die Ausgangskonzentration der Corticosteroide in allen Versuchsgruppen die gleiche war, kam es nach dem Versuch zu einer beträchtlichen Zunahme der Steroidkonzentration. Die Unterschiede in der Zunahme der Corticosteroide bei den fünf verschiedenen Versuchsanordnungen waren nicht statistisch signifikant.

Diese Versuche sprechen dafür, daß eventuelle Kreislaufstörungen der zahnärztlichen Lokalanästhesie hauptsächlich psychisch

bedingt sind (BJÖRN).

Fast alle Autoren weisen in diesem Zusammenhang auf das Verhalten des behandelnden Zahnarztes hin. Das beste Beruhigungsmittel ist und bleibt der Vertrauen erweckende und Beruhigung ausstrahlende Zahnarzt (BJÖRN).

In einem von der amerikanischen Zahnärztereinigung unter dem Titel "Accepted Dental Remedies" herausgegebenen Jahrbuch über die in der zahnärztlichen Praxis akzeptierten Präparate tritt man die Ansicht, daß ein Herzkranker am besten geschont wird, indem man ein Lokalanästhetikum mit Zusatz eines Vasokonstringens verwendet und dadurch eine absolut schmerzfreie Durchführung des Eingriffes sicherstellt. In diesem Zusammenhang wird keinem der üblichen Vasokonstringentien der Vorzug gegeben, was sicher der Fall wäre, wenn es hierfür stichhaltige Belege gäbe (EVERS).

Da bei der Verwendung des Adrenalin als Vasokonstringens besonders bei Erkrankungen des Kreislaufs, der Schilddrüse oder bei Diabetes mit Komplikationen gerechnet werden muß, suchte man nach anderen gefäßkontrahierenden Mitteln, die keine Allgemeinwirkungen, wie sie durch Adrenalin hervorgerufen werden, haben.

HARNISCH berichtete 1951 erstmals über das 1-Noradrenalin (im Handel als 1-Arterenol der Farbwerke Hoechst) als gefäßkontrahierenden Zusatz bei der Lokalanästhesie: Schon im Jahre 1904 wurde das Arterenol von STOLZ in den Hoechster Farbwerken synthetisch hergestellt. Lange Zeit bestand die Meinung, daß das Adrenalin das Hormon des Nebennierenmarkes sei, welches alle sympathikotonen Vorgänge verursachen würde. Erst in den Jahren 1946 - 1948, in denen Arterenol in Organen und Körperflüssigkeiten aufgefunden wurde (EULER, HOLTZ) und die Spaltung des synthetischen racemischen Arterenols in seine optisch aktiven Antipoden gelang, konnte Arterenol endgültig als Überträgerstoff im sympathischen System neben Adrenalin erkannt werden (LANGECKER).

Chemisch ist das Arterenol das dem Adrenalin entsprechende entmethylierte Brenzkatechinderivat (Brenzkatechin-amino-aethanol).

Wie beim Adrenalin wirkt die l-Form doppelt so stark wie das racemische Arterenol (MØLLER). Nach LANGECKER ist l-Arterenol 40 mal wirksamer als r-Arterenol und die Wirkung des Racemats steht in der Mitte.

Während Adrenalin sowohl auf die α - wie auf die β -Rezeptoren wirkt, wirkt Arterenol vorwiegend auf die adrenergen α -Rezeptoren (MØLLER).

Die Freisetzung von Arterenol im Organismus erfolgt:

1. Nach Reizung bestimmter Nerven,
2. Nach Splanchnicusreizung; ob dabei Arterenol oder Adrenalin aus der Nebenniere ausgeschüttet wird, hängt von der Reizfrequenz und -intensität ab,
3. Reflektorisch als vasomotorischer Effekt z. B. nach Carotisverschluß.

(LANGECKER).

Die unterschiedlichen physiologischen und pharmakologischen Wirkungen des l-Arterenols gegenüber denen des Adrenalins sollen nun näher erörtert werden.

Nach HOLTZ wird Arterenol als der physiologische, hormonale Überträgerstoff sympathischer Erregungen im Ablauf vegetativer Steuerungen angesehen. Die Aufrechterhaltung der vegetativen Tonuslage des Gefäßsystems wird durch eine physiologische Dauersekretion von Arterenol bewirkt. Das Adrenalin hingegen ermöglicht eine plötzliche Leistungssteigerung, die durch schnelle Dilatation der Skelettmuskelgefäße und Mobilisierung energetischer Reserven bewirkt wird. Adrenalin ist also ein "Notfall-Hormon", das den gesamten Stoffwechsel auf die Erforder-

nisse von "Kampf und Flucht" umstellt (BJÖRN).

Bei intravenöser oder subkutaner Applikation bewirken Adrenalin wie auch Arterenol eine Blutdrucksteigerung. Der Druckanstieg kommt jedoch auf verschiedene Art und Weise zustande. Während nach Adrenalin der systolische Blutdruck ansteigt und der diastolische abfällt, kommt es nach Arterenol zu einem Anstieg sowohl des systolischen als auch des diastolischen Druckes. Dabei kann nach HOLTZ bei einer subkutanen Gabe von 0,5 bis 1 mg Adrenalin der mittlere Blutdruck nur unbedeutend erhöht oder sogar erniedrigt werden; nach LANGECKER wirkt Adrenalin in kleinsten Dosen blutdrucksenkend, in großen Dosen steigernd, Arterenol immer steigernd. Die Blutdrucksteigerung durch Adrenalin wird als "Minutenvolumen-Elastizitätshochdruck" bezeichnet, da sie nicht durch eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes, sondern durch eine Vergrößerung des Minutenvolumens zustande kommt, die ihrerseits durch eine Steigerung von Pulsfrequenz und Schlagvolumen bedingt ist (HARNISCH). Da Arterenol eine Erhöhung sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdruckes hervorruft, was durch eine Steigerung des gesamten peripheren Widerstandes verursacht wird, bezeichnet man den durch Arterenol bewirkten Hochdruck als "Widerstandshochdruck". Dabei bleibt die Blutdruckamplitude unverändert, und das Minutenvolumen wird nicht vergrößert, eher verkleinert (HARNISCH).

Hinsichtlich der Beeinflussung der Herzfrequenz unterscheiden sich Adrenalin und Arterenol. Während Adrenalin durch Acceleranzreizung eine Tachycardie bewirkt, kommt es beim Arterenol durch eine zentralreflektorische Wirkung, die über den Vagus ausgelöst wird, zu einer Bradycardie. (SCHUCHARDT und SCHÖN, LANGECKER). HOLTZ weist darauf hin, daß Arterenol einen BEZOLD-JARISCH Reflex auslöst. Wie KRONENBERG und RONNICKE feststellten, ist die von Arterenol hervorgerufene Bradycardie atropinempfindlich.

SCHUCHARDT und SCHÖN warnen daher davor, bei der Prämedikation zu Operationen, die in Lokalanästhesie unter Verwendung noradrenalinhaltiger Lösungen durchgeführt werden sollen, Atropin zu verwenden, da sonst die für Adrenalin charakteristische Tachycardie eintritt.

Die Herzschlagverlangsamung ist als Schutzmechanismus aufzufassen, die den erhöhten Gefäßwiderstand kompensiert. Bei einer Arterenolverabreichung erfolgt daher keine Mehrbelastung des Herzens. Die Herzwirkung von Arterenol ist also günstiger als die des Adrenalins. Bei Herzkranken ist somit das Arterenol als gefäßkontrahierender Zusatz dem Adrenalin unbedingt vorzuziehen (HARNISCH). Auch hinsichtlich seiner Kreislaufwirkung erscheint das Arterenol günstiger. Da es nur eine Blutdrucksteigerung bewirkt, kann es kaum zu einer Ohnmacht kommen, wie es z. B. beim Adrenalin bei der oben erwähnten sog. paradoxen Blutdrucksenkung der Fall sein kann. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß Patienten mit einer essentiellen Hypertonie (roter Hochdruck) gegen Arterenol wesentlich empfindlicher sind als gegen Adrenalin (BJÖRN).

GOLDENBERG hält den essentiellen Hochdruck für eine Gleichgewichtsstörung zwischen Arterenol-Adrenalin, also eine Krankheit mit gestörter Methylierung. Die Kranken sind empfindlich für Arterenol; Adrenalin hebt die Wirkung des Arterenol auf. Da ihnen der Antagonist Adrenalin fehlt, können Hochdruckkranke der Wirkung von Arterenol nicht begegnen (LANGECKER).

SWAN, STEHLE und ELLSWORTH stellten bei vergleichenden Untersuchungen an Menschen nach Infusion von Adrenalin und Arterenol fest, daß Erscheinungen wie Hyperventilation, Tachycardie, Beklemmungserscheinungen, Ohnmacht und Schweißausbruch bei Adrenalin öfters auftraten. Bei Arterenol hingegen wurden keinerlei derartige Nebenwirkungen registriert. Die mit Arterenol behandelten Patienten empfanden im Gegenteil es als angenehm, daß der Herzschlag langsamer und kräftiger wurde. Ähnliche Beobachtungen konnte HARNISCH bei der Erprobung lokalanästhetischer

nisse von "Kampf und Flucht" umstellt (BJÖRN).

Bei intravenöser oder subkutaner Applikation bewirken Adrenalin wie auch Arterenol eine Blutdrucksteigerung. Der Druckanstieg kommt jedoch auf verschiedene Art und Weise zustande. Während nach Adrenalin der systolische Blutdruck ansteigt und der diastolische abfällt, kommt es nach Arterenol zu einem Anstieg sowohl des systolischen als auch des diastolischen Druckes. Dabei kann nach HOLTZ bei einer subkutanen Gabe von 0,5 bis 1 mg Adrenalin der mittlere Blutdruck nur unbedeutend erhöht oder sogar erniedrigt werden; nach LANGECKER wirkt Adrenalin in kleinsten Dosen blutdrucksenkend, in großen Dosen steigernd, Arterenol immer steigernd. Die Blutdrucksteigerung durch Adrenalin wird als "Minutenvolumen-Elastizitätshochdruck" bezeichnet, da sie nicht durch eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes, sondern durch eine Vergrößerung des Minutenvolumens zustande kommt, die ihrerseits durch eine Steigerung von Pulsfrequenz und Schlagvolumen bedingt ist (HARNISCH). Da Arterenol eine Erhöhung sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdruckes hervorruft, was durch eine Steigerung des gesamten peripheren Widerstandes verursacht wird, bezeichnet man den durch Arterenol bewirkten Hochdruck als "Widerstandshochdruck". Dabei bleibt die Blutdruckamplitude unverändert, und das Minutenvolumen wird nicht vergrößert, eher verkleinert (HARNISCH).

Hinsichtlich der Beeinflussung der Herzfrequenz unterscheiden sich Adrenalin und Arterenol. Während Adrenalin durch Acceleranzreizung eine Tachycardie bewirkt, kommt es beim Arterenol durch eine zentralreflektorische Wirkung, die über den Vagus ausgelöst wird, zu einer Bradycardie. (SCHUCHARDT und SCHÖN, LANGECKER). HOLTZ weist darauf hin, daß Arterenol einen BEZOLD-JARISCH Reflex auslöst. Wie KRONENBERG und RÖNNICKE feststellten, ist die von Arterenol hervorgerufene Bradycardie atropinempfindlich.

SCHUCHARDT und SCHÖN warnen daher davor, bei der Prämedikation zu Operationen, die in Lokalanästhesie unter Verwendung noradrenalinhaltiger Lösungen durchgeführt werden sollen, Atropin zu verwenden, da sonst die für Adrenalin charakteristische Tachycardie eintritt.

Die Herzschlagverlangsamung ist als Schutzmechanismus aufzufassen, die den erhöhten Gefäßwiderstand kompensiert. Bei einer Arterenolverabreichung erfolgt daher keine Mehrbelastung des Herzens. Die Herzwirkung von Arterenol ist also günstiger als die des Adrenalins. Bei Herzkranken ist somit das Arterenol als gefäßkontrahierender Zusatz dem Adrenalin unbedingt vorzuziehen (HARNISCH). Auch hinsichtlich seiner Kreislaufwirkung erscheint das Arterenol günstiger. Da es nur eine Blutdrucksteigerung bewirkt, kann es kaum zu einer Ohnmacht kommen, wie es z. B. beim Adrenalin bei der oben erwähnten sog. paradoxen Blutdrucksenkung der Fall sein kann. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß Patienten mit einer essentiellen Hypertonie (roter Hochdruck) gegen Arterenol wesentlich empfindlicher sind als gegen Adrenalin (BJÖRN).

GOLDENBERG hält den essentiellen Hochdruck für eine Gleichgewichtsstörung zwischen Arterenol-Adrenalin, also eine Krankheit mit gestörter Methylierung. Die Kranken sind empfindlich für Arterenol; Adrenalin hebt die Wirkung des Arterenol auf. Da ihnen der Antagonist Adrenalin fehlt, können Hochdruckkranke der Wirkung von Arterenol nicht begegnen (LANGECKER).

SWAN, STEHLE und ELLSWORTH stellten bei vergleichenden Untersuchungen an Menschen nach Infusion von Adrenalin und Arterenol fest, daß Erscheinungen wie Hyperventilation, Tachycardie, Beklemmungserscheinungen, Ohnmacht und Schweißausbruch bei Adrenalin öfters auftraten. Bei Arterenol hingegen wurden keinerlei derartige Nebenwirkungen registriert. Die mit Arterenol behandelten Patienten empfanden im Gegenteil es als angenehm, daß der Herzschlag langsamer und kräftiger wurde. Ähnliche Beobachtungen konnte HARNISCH bei der Erprobung lokalanästhetischer

Mittel mit Arterenolzusatz machen.

EVERS hingegen beschreibt als Nebenwirkung des Arterenols zu hohe Blutdrucksteigerungen und schwere Kopfschmerzen. Es erscheint ihm fragwürdig, ob eine mäßige Steigerung des Minutenvolumens nach Adrenalingaben eine größere Gefährdung des Patienten darstellt als ein Anstieg des peripheren Widerstandes in den Blutbahnen nach Gabe von Arterenol, der bisweilen eine beträchtliche Belastung des Herzens darstellen kann.

Hinsichtlich seiner Stoffwechselwirkung zeigt Arterenol einen Vorteil gegenüber dem Adrenalin. Wie oben bereits erwähnt, erweitert Adrenalin die Gefäße der Skelettmuskulatur, und mit dieser vermehrten Durchblutung des Muskels geht eine Steigerung des Stoffwechsels einher. Dabei kommt es zu einer hyperglykämischen und grundumsatzsteigernden Wirkung. Nach HOLTZ wirkt das Arterenol zwar ähnlich, aber im weit geringeren Maße. So ist die glykämische Wirkung des Arterenols ungefähr 20 mal schwächer als die des Adrenalins, und auch die Wirkung auf den Grundumsatz ist bei Arterenol viel schwächer ausgeprägt. Daraus resultiert, daß bei Diabetikern und Basedowkranken eine Arterenanwendung als Vasokonstringens zur Lokalanästhesie zu bevorzugen ist (HARNISCH).

Die gefäßkontrahierende Wirkung des Arterenols bei Verwendung in der Lokalanästhesie ist geringer als die des Adrenalins. HARNISCH stellte bei Quaddelversuchen am menschlichen Unterarm und am Meerschweinchen fest, daß ungefähr die 3 - 4fache Arterenolmenge erforderlich ist, um bezüglich der Anämie und Anästhesie die gleiche Wirkung wie bei Adrenalin zu erzielen. HOLTZ, RICHTER und SCHUMANN stellten fest, daß bei Verdoppelung des Arterenolzusatzes zur Anästhesielösung die Novocainwirkung ebenso lange anhält wie bei der Kombination von Adrenalin mit Novocain.

Hinsichtlich der geringeren Anämiewirkung des Arterenols ist eher ein Vorteil als ein Nachteil zu sehen. Infolge der starken

Gefäßkonstriktion bei Adrenalin wird manchmal die Operationswunde nicht mit einem Blutkoagulum angefüllt. Diese sog. leere Alveole kann leicht zu Infektionen und Nachschmerzen Anlaß geben. Weiterhin kann eine längere Gefäßkonstriktion Gewebsschädigungen verursachen. Diese Erscheinungen werden bei Arterenolanwendung äußerst selten beobachtet. Auch treten kaum Nachblutungen auf, was wohl mit der gegenüber Suprarenin weniger stark ausgeprägten reaktiven Hyperämie zusammenhängt.

Die Anämie im Operationsbezirk kann bei größeren chirurgischen Eingriffen manchmal nicht ausreichen, weshalb einige Autoren (BLANCK, KILIAN) für solche Fälle die Kombination Arterenol und Adrenalin 50 : 50 empfehlen. HEUSER schlägt eine zweiseitige Injektion von Arterenol und Adrenalin vor.

EVERS sieht in der Kombination Adrenalin-Arterenol in einem der endogenen Sekretion entsprechenden Konzentrationsverhältnis (85 % : 15 %) keinerlei klinische Vorteile, wenn diese Substanzen als Vasokonstringenzzusatz zu Lokalanästhetika verwendet werden. Eine derartige Kombination wirkt sich im Gegenteil eher nachteilig auf die Lokalisierungseigenschaften aus. Auch hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich keine Vorteile.

In diesem Zusammenhang weisen EVERS und IMMENKAMP auf die Wichtigkeit eines sorgfältig aufeinander abgestimmten Konzentrationsverhältnisses zwischen dem jeweiligen Lokalanästhetikum und dem Vasokonstringens hin. Das optimale Verhältnis muß experimentell und klinisch festgestellt werden, um eine bestmögliche Wirkung zu erzielen.

BROWN stellte mittels elektrischer Pulpenreizung folgende optimale Konzentrationen fest. Die besten Wirkungen ließen sich z. B. bei Lidocain (Xylocain) 2 % in Verbindung mit Adrenalin 1 : 80.000 bis 1 : 100.000 und bei Prilocain (Xylonest) 3 % mit Adrenalin 1 : 300.000 erzielen.

Um die Gefahr allgemeiner und örtlicher Nebenwirkungen so niedrig wie möglich zu halten, wird daher gefordert, die gefäßkontrahierenden Zusätze möglichst niedrig zu dosieren. "Ganz allgemein gilt, daß das Risiko allgemeiner Nebenwirkungen - mit abnehmendem Vasokonstringensgehalt sinkt" (EVERS). Der Ort, die Dauer und der Umfang einer Operation wird letztlich entscheiden, in welcher Konzentration ein bestimmtes Vasokonstringens appliziert wird.

Im deutschen Arneibuch ist die Maximaldosis für Adrenalin mit 0,001 angegeben, was 1 ml der Stammlösung 1 : 1.000 entspricht. Die therapeutische Dosis, das ist die Menge, die bei der Applikation nicht überschritten werden soll, gibt EICHHOLTZ mit 0,2 bis 0,5 ml der Stammlösung 1 : 1.000 an.

Als Maximaldosis für Arterenol gibt HARNISCH die gleiche Menge an, wie sie für Adrenalin üblich ist, d. h. also 0,001 g.

Ein weiteres Ersatzpräparat des Adrenalin ist das Nordefrin, das unter den Handelsnamen Corbasil (Hoechst), Lirotil (Bayer) und im amerikanischen Sprachgebrauch als Cobefrin bekannt ist. Es ist wie Adrenalin und Noradrenalin ein Brenzkatechinderivat.

Die Meinungen über Corbasil sind sehr geteilt. Nach umfangreichen Untersuchungen von HERRMANN soll es nur geringe Unterschiede in der Wirkung gegenüber Adrenalin, was Anämie, Anästhesie und deren Dauer betrifft, zeigen. Die meisten Autoren (SEIFERT, SCHMUZIGER, SCHUCHARDT und SCHÖN, IMMENKAMP u. a.) schreiben dem Corbasil eine erheblich schwächere lokale vasokonstringierende Wirkung zu. Nach SOEHRING, OLKERS und GORDONOFF und STEUBE ist seine Wirkung 5 - 10 mal schwächer als die des Adrenalins. Die Wirkung des Corbasils auf Herz und Kreislauf ist günstig. HERRMANN gibt an, daß Schock- und Kollapsfälle äußerst selten und die Nachwirkungen erheblich geringer sind. Nach ADLER und URI und GORDONOFF und STEUBE wird das Corbasil sogar von adrenalinempfindlichen Patienten gut vertragen.

Lediglich der Amerikaner TAINTER bestreitet eine ungefährliche Wirkung des Corbasils auf Herz und Kreislauf. Die handelsüblichen Konzentrationen sind seiner Meinung nach gegenüber dem Adrenalinzusatz von 1 : 50.000 toxischer und können zu allgemeinen Nebenerscheinungen führen.

Im Laufe der Jahre, in denen Corbasil Verwendung fand, traten dabei gelegentlich akute Schilddrüsenschwellungen auf, die besonders beim Vorliegen einer Struma retrosternalis durch Erstickungsanfälle sehr unangenehm werden konnten (HARNISCH und HATTEMER). Zur Vermeidung derartiger Zwischenfälle wurde das übliche razemische durch das optisch aktive linksdrehende Corbasil ersetzt. Daß auch dieser gefäßkontrahierende Zusatz den Schilddrüseneffekt nicht völlig ausschließt, beschreibt HARNISCH in einem Fall, der 1938 in der Universitätsklinik Jena beobachtet wurde. Nach RAAB (1950) u. a. wurden seit Verwendung dieser linksdrehenden Modifikation keine dieser Erscheinungen mehr beobachtet.

Als weitere Ersatzstoffe für Adrenalin sind noch das Sympatol, ebenfalls ein Adrenalinderivat, und das Neosynephrine, ein Isomer des Sympatols, zu erwähnen. Beide Mittel konnten sich jedoch in Deutschland nicht durchsetzen (SCHUCHARDT und SCHÖN).

IV. Die Vasopressinderivate Octapressin und POR 8 als gefäßkontrahierende Komponente in der Lokalanästhesie

Mit der Einführung der Hypophysenhinterlappenextrakte als gefäßkontrahierender Zusatz zum Lokalanästhetikum wurde ein völlig neuer Weg beschritten, mit dem Ziel, nur die vasokompressorische, gefäßverengende Komponente auszunutzen.

Schon 1895 konnten OLIVER und SCHAFER nachweisen, daß Hypophysenextrakte eine langsam verlaufende pressorische Wirkung besitzen, die sich von der rasch verlaufenden pressorischen Wirkung der Nebennierenextrakte unterscheidet. Gegen 1910 erkannte man, daß diese Wirkung durch den Hypophysenhinterlappen verursacht wurde. Gleichzeitig wurde auch eine uteruskontrahierende und eine antidiuretische Wirkung festgestellt. KAMM und Mitarbeiter stellten 1928 fest, daß hier zwei verschiedene Stoffe wirksam sind, und zwar Oxytocin mit einer Wirkung auf den Uterus und einem galaktokinetischen Effekt, sowie das Vasopressin mit der pressorischen und antidiuretischen Wirkung.

Wegen seiner antidiuretischen Wirkung wird das Vasopressin auch Adiuretin bzw. Antidiuretin genannt (MØLLER).

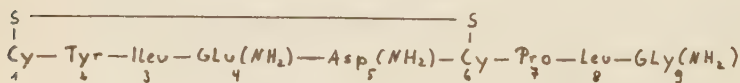
Erstmalig gelang es 1942, auf synthetischem Wege ein hochmolekulares Protein herzustellen, das die gleichen hormonellen Eigenschaften zeigte, die man beim Gesamtextrakt beobachtet hat.

Durch Untersuchungen von DU VIGNEAUD (1953) u. a. wurde die chemische Konstitution des antidiuretischen sowie des oxytocischen Hormones aufgeklärt.

Während das Oxytocin bei allen Tierspezies dieselbe Struktur aufweist, unterscheidet sich das Vasopressin des Schweines von dem anderer Spezies (Ersatz von Arginin durch Lysin).

Sowohl Oxytocin als auch Vasopressin sind zyklische Oktapeptide, die aus einem geschlossenen Ring, bestehend aus fünf Aminosäuren, und einer Seitenkette mit drei Aminosäuren gebildet werden. Der Ringschluß erfolgt durch eine Bindung zwischen den S-Atomen der Cysteinylreste 1 und 6, welche damit ein Cystylrest bilden.

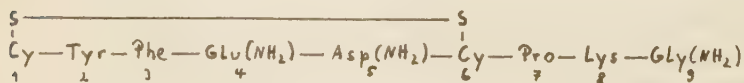
Oxytocin und Vasopressin unterscheiden sich durch die Aminosäuresequenz in der Stellung 8 und 9. Während Oxytocin in Position 8 in der Seitenkette einen neutralen Aminosäurerest trägt (Leucin), ist beim Vasopressin an dieser Stelle ein Aminosäurerest mit ausgeprägtem basischen Charakter zu finden (Arginin beim Menschen bzw. Lysin beim Schwein). Der basische Charakter des Aminosäurerestes in Position 8 wird für die spezifischen biologischen Eigenschaften des Vasopressins verantwortlich gemacht. Weiterhin steht in Position 3 anstelle des Isoleucins beim Oxytocin Phenylalanin im Vasopressin (BERDE, HÜGIN, KUSCHINSKY u. LÜLLMANN, MØLLER u. a.).



Oxytocin



Argininvasopressin (Mensch)



Lysinvasopressin (Schwein)

Während man ursprünglich annahm, daß die Hormone im Hypophysenhinterlappen gebildet werden, so weiß man heute, daß die Hormone in den Kerngebieten des Hypothalamus, nämlich im

Nucleus supraopticus und im Nucleus paraventricularis gebildet werden. Von hier werden sie in Form von Granula über den Tractus supraopticohypophyseus zum Hypophysenhinterlappen transportiert und dort gespeichert (KUSCHINSKY u. LÜLLMANN, MØLLER, REIN u. SCHNEIDER).

Durch spezielle Testverfahren wird der Wirkungsgrad der Hypophysenextrakte unter Zugrundelegung der sogenannten Voegtlineinheit bestimmt. 1 I. E. (Internationale Einheit) = 1 Voegtlineinheit entspricht der Wirkung von 0,5mg des internationalen Standardpulvers und 0,002 mg Oxytocinsubstanz (KUSCHINSKY u. LÜLLMANN, SCHUCHARDT u. SCHÖN).

Die Hypophysenhinterlappenextrakte haben drei verschiedene Wirkungen: Eine uteruskontrahierende (Oxytocinwirkung), eine blutdrucksteigernde (Vasopressinwirkung) und eine antidiuretische (Anti- bzw. Adiuretinwirkung).

Durch Oxytocin wird die Kontraktion des Uterus angeregt und dessen spontane Aktivität verstärkt. Der Angriffspunkt liegt direkt in der glatten Uterusmuskulatur. Die Ansprechbarkeit des Organs hängt von mehreren verschiedenen Faktoren ab: Speziesespezifitäten, hormoneller Zustand des Organismus, Funktionszustand des Uterus (Graviditätsphase). Während niedrige Oxytocinkonzentrationen rhythmische Kontraktionen erzeugen, können höhere zu einer Dauerverkürzung der Uterusmuskulatur (Tetanus uteri) führen.

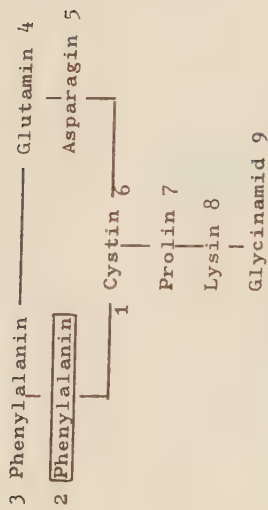
Das Oxytocin bewirkt ferner die Auspressung der Milch aus der laktierenden Drüse. Die Wirkung beruht auf einer gefäßkontrahierenden Wirkung auf die myoepithelialen Elemente in den Ausführungsgängen der Milchdrüsen. Es handelt sich also nicht um eine Stimulation der Sekretbildung, sondern um eine Ejektion der Milch (LEUTHARDT, KUSCHINSKY u. LÜLLMANN, REIN u. SCHNEIDER, MØLLER).

Vasopressin hat auf alle glatten Muskeln eine gleichmäßige Wirkung. Der Tonus aller Hohlorgane wird erhöht. Nach Zufuhr von Vasopressin kommt es durch Verengung der Arteriolen und Kapillaren zu einer Steigerung des arteriellen Blutdruckes, die geringer, jedoch langandauernder ist als die durch Adrenalin hervorgerufene. Weiterhin wird der Tonus des Darmes und die Peristaltik erhöht, und ebenso steigt der Tonus in den abführenden Gallen- und Harnwegen. Bei entsprechend hoher Dosis kommt es zu einer Koronarkonstriktion und einer Senkung der Pulsfrequenz (KUSCHINSKY u. LÜLLMANN, SCHMUZIGER, TSAKIRIS u. BÜHLMANN). Die Herz- und Skelettmuskulatur wird von Vasopressin ebenso wie von Oxytocin direkt nicht beeinflusst.

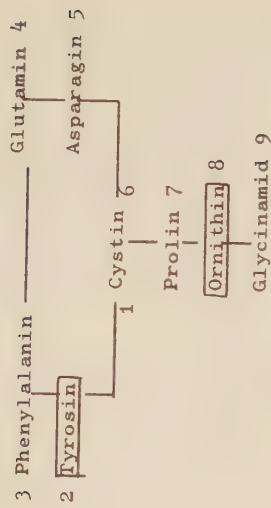
Der antidiuretische Effekt des Vasopressins geht einher mit einem Konzentrationsanstieg der Ionen im Harn bei Minderung der absoluten Ionenausscheidung. Vasopressin erhöht die Permeabilität der Zellen des distalen Konvoluts und besonders der Sammelrohre für Wasser. Durch das hohe osmotische Druckgefälle wird Wasser aus dem Lumen des distalen Nephrons in das Interstitium hineingezogen. Vielleicht spielt auch eine Konstriktion der Gefäße des Nierenmarks bei der antidiuretischen Vasopressinwirkung eine Rolle (KUSCHINSKY u. LÜLLMANN).

Um bestimmte Wirkungen hervortreten zu lassen und andere abzuschwächen, wurden synthetische Derivate des Vasopressins hergestellt. Da bei der Lokalanästhesie nur eine gefäßkontrahierende Wirkung erwünscht ist, versuchte man durch Variationen vor allem in der Zweier- und Achterposition des natürlichen Hormones die Gefäßwirkung zu erhöhen und gleichzeitig die antidiuretische Wirkung auf ein Minimum zu beschränken (EVERS).

Unter den synthetischen Peptidhormonen erwiesen sich vor allem das Phenylalanin 2-Lysin 8-Vasopressin (PLV-2 bzw. Octapressin) und das Tyrosin 2-Ornithin 8-Vasopressin (POR 8), die von der Sandoz AG in der Schweiz synthetisiert wurden, auf Grund ihrer



PLV-2, Octapressin
 (Phenylalanin 2-Lysin 8-Vasopressin)



POR 8
 (Tyrosin 2-Ornithin 8-Vasopressin)

Zusammensetzung und Struktur von O C t a p r e s s i n und P O R 8

ausgesprochen vasokonstringierenden und unbedeutenden antidiuretischen Wirkung als besonders interessant und wurden Gegenstand umfassender pharmakologischer Untersuchungen.

Das Octapressin, von BOISSONANS und GUTTMANN im Rahmen der Synthese von strukturverwandten Peptiden dargestellt, unterscheidet sich vom Lysin-Vasopressin durch eine Phenylalanylgruppe anstelle einer Tyrosylgruppe in Stellung 2. Dieses Peptid wurde in der Natur bis jetzt nicht nachgewiesen (GUHL, TSAKIRIS u. BÜHLMANN).

Auch das POR 8 ist in seiner Struktur den natürlichen Vasopressinen ähnlich, indem es einen cyklischen Teil aufweist, welcher sowohl für Arginin-Vasopressin als auch für Lysin-Vasopressin charakteristisch ist. Im linearen Tripeptidteil steht jedoch an der vorletzten Stelle der Aminosäurerest Ornithin. Dies bedeutet, daß die Seitenkette in Position 8 kürzer ist als in Arginin-Vasopressin oder in Lysin-Vasopressin. Hinsichtlich Basizität entspricht der Ornithin-Rest größenordnungsmäßig dem Lysin-Rest. Das Molekulargewicht ist 1042,2. Auch dieses Peptid wurde in der Natur bis jetzt nicht nachgewiesen.

Die pharmakologischen Haupteigenschaften der wichtigsten Hypophysenhinterlappenhormone und deren Derivate wurden in folgenden Tests ermittelt. Die oxytocinartigen Aktivitäten wurden am isolierten Rattenuterus, am Blutdruck des Hahns und an der Milchdrüse des laktierenden Kaninchens bestimmt. Die pressorische Aktivität wurde an Ratten bestimmt. Die Bestimmung der antidiuretischen Aktivität erfolgte an der mit Alkohol narkotisierten und Wasser belasteten Ratte (BERDE). Die Aktivitäten wurden jeweils im Vergleich mit dem 3. Internationalen Standard für oxytocische, vasopressorische und antidiuretische Substanzen (BANGHAM) ermittelt und sind in folgender Tabelle enthalten.

Pharmakologische Aktivitäten in internationalen Einheiten per mg (BERDE)

	Uterus		Blutdruck		Mamma	Blutdruck		Antidiurese
	Ratte	Hahn	Hahn	Kaninchen	Ratte	Ratte	Ratte	
Argininvasopressin	~ 20	~ 60	~ 70	~ 400	~ 400	~ 400	~ 400	
Lysinvasopressin	5 ± 0,5	40 ± 5	60 ± 10	270 ± 20	~ 250	~ 250	~ 250	
Octapressin	~ 0,3	~ 0,15	~ 2,5	55 ± 7	20 ± 2	20 ± 2	20 ± 2	
POR 8	10 ± 2	21 ± 1	~ 50	360 ± 26	88 ± 17	88 ± 17	88 ± 17	
oxytocinartige Wirkung				vasopressinartige Wirkung				

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß besonders beim POR 8 eine starke pressorische, d. h. vasokonstringierende Wirkungskomponente im Vordergrund steht, welche diejenige des in der Natur vorkommenden Lysin-Vasopressin übertrifft und ungefähr in der Größenordnung derjenigen des Arginin-Vasopressin liegt. Der antidiuretische Effekt von POR 8 und Octapressin dagegen ist sehr gering. Das Verhältnis zwischen der pressorischen und der antidiuretischen Aktivität ist bei den in der Natur vorkommenden Vasopressinen 1 : 1, bei Octapressin 2,7 : 1 und bei POR 8 sogar 4 : 1. Wie bei den natürlichen Vasopressinen sind die oxytocinähnlichen Effekte bei beiden Derivaten wenig ausgeprägt.

Durch humanpharmakologische Untersuchungen konnten diese pharmakokinetischen Eigenschaften untermauert werden. Nach einer von BÜLBRING und WAJDA angegebenen Methode wurde POR 8 im Vergleich mit Octapressin und mit Adrenalin bei intrakutaner Applikation untersucht, wobei die Verlängerung der Wirkungs-dauer einer durch 0,5 % Procain hervorgerufenen Lokalanästhesie als Maßstab diente. Durch Verwendung steigender Dosen der Vasokonstringentien können Dosiswirkungskurven aufgestellt werden, aus welchen hervorgeht, daß POR 8 gewichtsmäßig 1700 mal stärker ist als Adrenalin. Da das Molekulargewicht von POR 8 rund 5,5 mal größer ist als dasjenige von Adrenalin ergibt sich, daß auf molarer Basis POR 8 in diesem Test mehr als 9000 mal stärker vasokonstringierend wirkt.

Auch der Vergleich mit Octapressin ergab einen interessanten Befund. Einheit per Einheit verglichen war POR 8 rund 8 mal stärker als Octapressin, was dafür spricht, daß seine vasokonstringierende Wirkung besonders spezifisch ist (KÖLE u. HOLDZIEWICZ, URBATUS).

Sowohl Vasopressin als auch Octapressin haben eine sehr geringe akute Toxizität. Die DL 50 für Mäuse beträgt bei intravenöser Injektion mehr als 7000 IE pro kg Körpergewicht. Eine IE entspricht 0,018 mg Octapressin (EVERS, BERLING). Der

Unterschied zwischen Adrenalin und Octapressin ist hier äußerst groß.

Octapressin	: DL 50 i. v. (Maus)	120 mg/kg
Adrenalin	: DL 50 i. v. (Maus)	0,18 - 0,24 mg/Kg

Bei diesem Vergleich entstehen wohl keine Zweifel über die toxikologische Überlegenheit von Octapressin gegenüber anderen Vasokonstringentien (EVERS, GOLDMAN).

Die subakute Toxizität wurde an Ratten geprüft, die zwei Wochen hindurch täglich 2 ml (10 IE) Octapressin intramuskulär erhielten. Alle Versuchstiere überlebten den Versuch und es wurden keinerlei anatomisch-pathologische Veränderungen festgestellt (EVERS).

AKERMAN bestimmte die akute subkutane und intravenöse Toxizität der Kombinationen Xylocain-Octapressin sowie Xylonest-Octapressin in Versuchen an Mäusen (ca. 20 g Körpergewicht). Als Vergleichslösung diente eine Kombination Xylocain-Adrenalin bzw. Xylonest-Adrenalin.

Bei subkutaner Applikation wurde der DL 50-Wert der beiden Lokalanästhetika durch Octapressinzusatz (0,1 und 0,5 IE/ml) minimal gesteigert. Der Adrenalinzusatz (1 : 200.000 und 1 : 100.000) erhöhte dagegen die akute Toxizität.

Bei intravenöser Applikation wurde die akute Toxizität durch Octapressinzusatz nicht signifikant verändert, während sie durch Adrenalinzusatz erhöht wurde.

Über Toxizitätsprüfungen von POR 8 liegen noch keine Veröffentlichungen vor.

Bei Vergleichsuntersuchungen mit anderen vasokonstringierenden Pharmaka hat man versucht, den Angriffspunkt von Octapressin

bzw. POR 8 am Gefäßsystem aufzudecken. Wie aus Tierversuchen und aus klinisch experimentellen Untersuchungen beim Menschen hervorgeht, erfolgt der pressorische Effekt der Vasopressine direkt an der Gefäßmuskulatur, während Adrenalin bzw. Noradrenalin auf dem Umweg über die sympathische Gefäßinnervation zur Wirkung gelangen (HARTEL).

FOLKOW hat eine Unterteilung der terminalen Strombahn in Resistenz-, Austausch- und Kapazitätsgefäße vorgeschlagen.

Bei Versuchen an der isolierten Hinterextremität der Katze fanden CERLETTI u. Mitarb. heraus, daß die Prädilektionsstelle des Angriffspunktes von Octapressin in den Kapazitätsgefäßen liegt. ZWEIFACH führte Untersuchungen am Mesoappendix-Präparat durch, die ergaben, daß niedrige Octapressin-Konzentrationen zuerst die postkapillaren Venolen (Kapazitätsgefäße) kontrahieren und daß erst höhere Dosen die Präkapillaren und die Arteriolen (Resistenzgefäße) beeinflussen. Durch die Untersuchungen von FOLKOW ist bekannt, daß der vasokonstringierende Effekt von Angiotensin sich vornehmlich auf die arterielle Seite des Gefäßbettes beschränkt (Resistenzgefäße), während Noradrenalin arterielle und venöse Gefäße gleichermaßen stark verengt.

DIEMATH untersuchte die Wirkung von POR 8 auf Arachnoideagefäße bei Meerschweinchen. Im wesentlichen war hier die Wirkung auf das Kapillargebiet beschränkt. Bei größeren Gefäßen reagierte sowohl der arterielle, als vor allem auch der venöse Teil des Gefäßsystems.

Zusammenfassend läßt sich also folgendes sagen: Angiotensin wirkt hauptsächlich auf die Resistenzgefäße; die Katecholamine beeinflussen sowohl die Resistenz- als auch die Kapazitätsgefäße; die neurohypophysären Vasokonstringentien, wie z. B. Octapressin und POR 8, wirken dagegen vorwiegend auf die Kapazitätsgefäße.

Experimentelle Untersuchungen von KLINGENSTRÖM und WESTERMARK am Menschen ergaben, daß Vasopressinderivate bei Lokalanästhesie das Gewebe mehr schonen als die Katecholamine.

Es wurden beim Menschen Adrenalin, Noradrenalin, Octapressin, POR 8 und POX 85 (Phenyl-alanin-2-Ornithin-8-Oxytocin) in Verbindung mit Lidocain subkutan injiziert. Dabei fiel auf, daß bei subkutanen Lidocain-Adrenalin-Quaddeln die nach der Injektion auftretende Blässe später in eine Cyanose überging. Bei den Vasopressinderivaten blieb nur die blassere Farbe bestehen, während eine Cyanose entweder überhaupt nicht oder in viel geringerem Maße auftrat.

Die Gewebssauerstoffspannung (gemessen mit Clark-Membranelektrode und Beckman Physiological Gas Analyser) lag in den Katecholaminzonen tiefer als im Bereich der Vasopressinderivate, die höchste Sauerstoffspannung wurde bei POR 8 gemessen. Es wurde die Schlußfolgerung gezogen, daß die örtliche Sauerstoffversorgung interessanterweise nicht unter der Infiltration mit vasopressinhaltigen Lösungen leidet, was natürlich von großer klinischer Bedeutung für die Wundheilung ist.

Die Blutdruckwirkung von synthetischen Vasopressin und Octapressin wurde von GUHL in vergleichenden Versuchen am Menschen geprüft. Mit Hilfe elektromanometrischer Blutdruckmessung zeigte eine intravenöse Infusion von 0,02 bis 0,04 IE Octapressin/Min. eine systolische und diastolische Blutdrucksteigerung um 10 - 20 mm Hg. Die gleiche Blutdrucksteigerung wurde bei einer Infusion von 0,08 - 0,1 IE Lysin-Vasopressin/Min. erreicht. Bei erhöhter Dosis von 0,1 IE Octapressin/Min. kam es zu Blutdrucksteigerungen um 20 - 35 mm Hg.

Der Blutdruckanstieg tritt bei Lysin-Vasopressin und Octapressin unmittelbar nach der Injektion auf. Im Vergleich zum Lysin-Vasopressin hatte Octapressin eine ausgeprägtere und länger (ca. 5 mal) anhaltende Wirkung.

Andere Untersuchungen von TSAKIRIS u. BÜHLMANN haben gezeigt, daß der vasopressorische Effekt bei Gaben zwischen 0,5 - 3 IE Octapressin linear dosisabhängig ist. Der systolische Druck stieg im Mittel bei 7 - 11 Versuchspersonen um ca. 20 - 25 mm Hg pro IE Octapressin, der diastolische Druck um ca. 13 - 15 mm Hg pro IE an. Mit 3 IE stieg der Blutdruck im Mittel auf 170/100 mm Hg.

Gleichzeitig mit der Drucksteigerung ließ sich eine Abnahme der Pulsfrequenz beobachten. Mit 2 IE Octapressin ließ sich bereits das Maximum der Reduktion erreichen. Es beträgt rund 20 - 30 % des Ausgangswertes.

Nach TSAKIRIS u. BÜHLMANN kommt es zu einer Pulsfrequenzabnahme, die durch den Blutdruckanstieg und die daraufhin eintretende Gegenregulation über die Pressorezeptoren zu erklären ist. Die Drucksteigerung beruht auf der peripheren Vasokonstriktion mit einer Zunahme des peripheren Widerstandes um etwa 35 %. Das Herzzeitminutenvolumen wird nicht signifikant beeinflusst.

CERLETTI macht für die starke Blutdrucksteigerung vor allem die Mobilisierung von Blut aus den venösen Reservoirs verantwortlich. Dabei weist er auf den ausgesprochen parallelen Verlauf der Blutdruck- und Volumenkurve hin.

Diese Annahme wird durch Befunde von BOLLOBAS gestützt, welcher bei Katzen nach Octapressin eine Zunahme des Herzminutenvolumens beobachtete.

Über die Kreislaufwirkungen von POR 8 liegen noch keine Veröffentlichungen vor.

Zur Feststellung der Verträglichkeit bei verschiedenen, das Herz sensibilisierenden Narkosen wurde von HÜGIN das Octapressin intravenös an Hunden geprüft, da diese Tiere erfahrungsgemäß auf Vasopressoren der Katecholaminreihe hochempfindlich

reagieren. Während man beim Hund unter Cyclopropannarkose mit Adrenalin leicht Herzflimmern auslösen kann, blieb mit Octapressin unter Cyclopropan-, Trichloräthylen- und Halothannarkose der Puls rhythmisch.

In einem anderen Test prüfte HÜGIN das Octapressin am Menschen in Cyclopropan-, Trichloräthylen- und Halothannarkose. Drei Patienten in Cyclopropannarkose, sechs Patienten in Trichloräthylennarkose und fünf Patienten in Halothannarkose erhielten i. v. einzelne und auch wiederholte Dosen von 0,5 - 2,4 IE Octapressin. In keinem Fall kam es zur Arrhythmie des Pulses oder zu einer klinisch feststellbaren Atemveränderung.

Zu den gleichen Ergebnissen kam man bei der Verwendung von POR 8 während der Narkose. Bei mit Halothan narkotisierten Versuchstieren löste POR 8 keine Herzarrhythmien aus (NOLTE).

ZELLER, MARTI, FANKHAUSER u. a. konnten bei der klinischen Erprobung von POR 8 während der Narkose keine Nebenwirkungen auf das Herz feststellen.

Die Wirkung von Octapressin auf die Koronardurchblutung wurde am isolierten und mit gewaschenen Erythrozyten durchströmten Katzenherzen untersucht. Dabei verminderte eine intraventrikuläre Vasopressininjektion den koronaren Durchfluß durch Koronarkontraktion. Um die gleiche Wirkung mit Octapressin zu erzielen, mußte die 3 - 4fache Dosis injiziert werden. Man folgerte daraus, daß Octapressin in seiner koronarverengenden Wirkung mindestens dreimal weniger aktiv ist als Vasopressin. Bei Versuchen am Hund dagegen erhielt man mit Vasopressin und Octapressin die gleiche Koronarverengung (SCHMIDT u. Mitarb.).

Bei den klinischen Untersuchungen wurde durchweg von allen Autoren die gute Verträglichkeit von Octapressin bzw. POR 8 hervorgehoben. Als harmlose Nebenwirkung wurde fast immer bei einem schwankenden Prozentsatz von Patienten eine auffallend

starke Gesichtsröte registriert und zwar gleichermaßen bei Octapressin wie bei POR 8.

DE GRENUS, der das Octapressin bei Tonsillektomien anwandte und mit Adrenalin verglich, hebt die positive Beeinflussung des Kreislaufs durch Octapressin hervor. Es ergab sich, daß mit Octapressin der systolische Blutdruck signifikant weniger anstieg, aber mit dem gleichen Medikament der diastolische Druck signifikant erhöht wird, was auf den Angriffspunkt des Octapressin an den Kapillaren zurückzuführen ist. Die subjektiven Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Herzklopfen, wie sie bei Zusatz von Adrenalin zum Lokalanästhetikum regelmäßig angegeben werden, traten bei Verwendung von Octapressin nicht auf.

Auch BOLLOBAS, der über Oto-rhino-laryngologische Erfahrungen mit Octapressin berichtet, hebt die stabilisierende Wirkung des Octapressin auf den Kreislauf hervor. Er führt aus:

"Bei potenzierten Lokalanästhesien, wo ein orthostatischer Kollaps durch die Wirkung der potenzierenden Mittel zu befürchten ist, gelangt die blutdruckstabilisierende Wirkung von Octapressin gut zur Geltung. Diese Fälle zeigen am idealsten die Wirkung des Octapressin: Der Blutdruck erhöht sich nicht in hohem Maße, sondern er wird stabilisiert und das genügt, um zu verhindern, daß sich die blutdrucksenkende Wirkung der Potenzierung geltend macht."

Ähnlich gute Erfahrungen machte URBATUS mit der Verwendung von POR 8 als Vasokonstringens in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Das beim Adrenalin auftretende Herzklopfen und Angstgefühl war bei POR 8 nur ganz selten und in leichter Form zu beobachten. Als größten Vorteil hebt URBATUS die nur gering vorhandene Wirkung auf den systolischen und diastolischen Blutdruck und die fehlende Beeinflussung der Pulsfrequenz hervor.

Übereinstimmend berichten mehrere Autoren (URBATUS, BURGHARDT u. ALBEGGER, KÖLE u. a.) von einer Verkleinerung der Blutdruckamplitude bei der Verwendung von POR 8. POR 8 hat also die gleiche Wirkung wie Octapressin: Nach Applikation dieser Vaso-konstringentien ist der diastolische Druckanstieg signifikanter als der systolische.

Ein nachteiliger Einfluß der Verabreichung von Octapressin bzw. POR 8 auf den postoperativen Verlauf war nie feststellbar. Per secundam-Heilungen sind nicht häufiger geworden. Übereinstimmend berichten die meisten Autoren, daß die reaktive Hyperämie bei den Vasopressinderivaten weniger stark ist als die bei Adrenalinzusatz bzw. überhaupt nicht auftritt.

Mittels elektrischer Pulpenreizung nach BJÖRN wurde die Wirksamkeit des Octapressin in Verbindung mit verschiedenen Lokalanästhetika getestet. Dabei erwiesen sich Kombinationen einer 2 %igen Lidocain-Lösung mit wechselndem Octapressingehalt durchwegs als wenig wirksam. Dies beruht wahrscheinlich darauf, daß die gefäßdilatierende Wirkung des Lidocain (Xylocain) durch Octapressin in der untersuchten Konzentration nicht ausreichend kompensiert wird. Kombinationen von Prilocain (Xylonest) und Octapressin hingegen erwiesen sich als äußerst wirksam (EVERS).

Bei Vergleichsuntersuchungen mit Xylonest 3 % in Kombination mit verschiedenen Mengen Octapressin ging hervor, daß die optimale Octapressin-Konzentration 0,03 IE/ml beträgt. Diese Kombination ergibt eine relativ lange Dauer der Analgesie, die in der gleichen Größenordnung liegt wie bei der Standardlösung Xylocain 2 %-Adrenalin 1 : 80.000. Interessanterweise wurde bei höheren Octapressin-Konzentrationen eine Verkürzung der Analgesiedauer festgestellt. Der Mechanismus dieser Wirkung ist noch nicht aufgeklärt (EVERS).

Auch HÜTHWOHL, der die Beeinflussung der Wirkungszeit eines Lokalanästhetikums durch Vasopressoren untersuchte, berichtet

über ein ähnliches Verhalten von POR 8. Die Kombination Mepivacain 1 % und POR 8 0,1 IE/ml bewirkte eine längere Analgesie als die Kombination mit einem POR 8-Gehalt von 0,3 IE/ml. Beide Kombinationen übertrafen bei diesen Versuchen die Kombination Mepivacain 1 % und Adrenalin 1 : 200.000 in Bezug auf die Analgesiedauer.

RINTALA und TAMMISTO verglichen die ischämische Wirkung von Octapressin (0,2 IE/ml in 0,5 % Xylocain) mit der von Adrenalin (10 μ g/ml in 0,5 % Xylocain) und Nor-Adrenalin (5 μ g/ml in 0,5 % Xylocain) bei Gaumenspaltenoperationen. Dabei lag der durchschnittliche Blutverlust bei 15 ± 2 ml bei der Anwendung von Adrenalin, 40 ± 4 ml bei Noradrenalin und 70 ± 7 ml bei Octapressin.

Bei einer ähnlichen Versuchsreihe kamen Xylocain 0,5 % mit 0,2 IE/ml Octapressin oder 10 μ g/ml Adrenalin gegen Xylonest 0,5 % mit Octapressin 0,2 IE/ml oder Adrenalin 4 μ g/ml zum Vergleich. Auch hier wurde der Blutverlust während der Operation gemessen und der Mittelwert für die verschiedenen Lösungen berechnet. Sowohl Adrenalin wie Octapressin zeigten in Verbindung mit Xylonest eine stärkere blutstillende Wirkung. Die ischämische Wirkung der Kombination Xylonest-Octapressin war doppelt so groß wie die von Xylocain-Octapressin.

Die meisten Autoren (BOLLOBAS, RINTALA und TAMMISTO, DE GRENUS, MISSURA und WEDER u. a.) berichten, daß bei der Anwendung von Octapressin eine etwas stärkere Blutung auftritt als beim Gebrauch von Adrenalin. In geringerem Maße blutet das Operationsgebiet jedoch, wenn man mit dem Beginn der Operation nach der Lokalanästhesierung 5 bis 10 Minuten lang wartet. In den meisten Fällen wird die lokale Blutleere nach Applikation von Octapressin als voll ausreichend betrachtet.

Die hämostatische Wirkung von POR 8 wurde von allen Autoren als besonders gut bezeichnet.

MARTI benutzte POR 8 (0,05 - 0,1 IE/ml in 0,5 % Oxyprocain) als Zusatz zur Lokalanästhesie bei operativen Eingriffen im ORL-Bereich. Die lokale Hämostase war in allen Fällen dem Adrenalin ebenbürtig und dem Octapressin deutlich überlegen. Dabei ist allerdings zu erwähnen, daß der Wirkungseintritt nach Applikation von POR 8 etwas länger dauerte - 4 bis 5 Minuten bis zur optimalen Blutleere - als beim Adrenalin.

HIBLER führte 814 Tonsillektomien nach Applikation von POR 8 (5 IE auf 30 ml 0,5 % Novocain) durch. Dabei war das POR 8 in 603 Fällen (74,08 %) dem Adrenalin ebenbürtig, in 198 Fällen (24,32 %) stärker und in nur 13 Fällen (1,6 %) schwächer als Adrenalin.

Besonders häufig wurde POR 8 in der Gynäkologie und Geburtshilfe als Vasokonstringens angewandt. URBATUS sowie FANKHAUSER verwendeten bei gynäkologischen Operationen Verdünnungen von 5 IE auf 50 bzw. 30 ml Lokalanästhetikum. Auch hier zeigte sich, daß das POR 8 dem Adrenalin mindestens ebenbürtig und im geringen Prozentsatz sogar überlegen war, was die Blutleere des Operationsgebietes betrifft.

BURGHARDT u. ALBEGGER erreichten bei 102 Konisationen selbst bei stärkster Verdünnung des Mittels, 5 IE POR 8 auf 200 ml phys. NaCl, in einem hohen Prozentsatz der Fälle eine optimale Blutleere. Das POR 8 zeigte sich hinsichtlich der lokalen Hämostase sowohl dem Adrenalin als auch dem Octapressin überlegen.

V. Klinische und experimentelle Untersuchung
von Octapressin und POR 8

Eine klinische Prüfung von Vasokonstringentien ist äußerst schwierig und ergibt infolge der bei jedem Patienten andersartigen Reaktion sehr unterschiedliche Ergebnisse. Dies wird noch dadurch unterstrichen, daß bei der Beurteilung die subjektiven Momente kaum auszuschalten sind.

Wir hatten Gelegenheit, POR 8 und Octapressin innerhalb der kieferchirurgischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses in Berlin an einem umfangreichen Patientenmaterial zu erproben.

Zur Untersuchung kamen folgende Lösungen:

1. Lösung A : Xylonest 3 % mit POR 8 0,1 IE/ml,
2. Lösung B : Xylonest 3 % mit POR 8 0,2 IE/ml,
3. Lösung C : Xylonest 3 % mit Octapressin 0,03 IE/ml,
4. Lösung D : Xylonest 3 % mit Epinephrin 1 : 300.000,
5. Lösung E : Xylocain 2 % mit Epinephrin 1 : 80.000.

Die Lösungen D und E dienten als Vergleichslösungen.

Sämtliche fünf Lösungen wurden an je 100 Patienten angewendet und ausgewertet. Es wurden dabei also insgesamt 500 operative Eingriffe vorgenommen und zwar Zahnextraktionen, Aufklappungen und Ausmeißelungen von Zähnen und Wurzelresten, plastische Deckungen, apikale Osteotomien, Sequestrotomien und Zystenoperationen.

Von den 500 Patienten, im Alter zwischen 13 und 81 Jahren, waren 276 weiblichen und 224 männlichen Geschlechts.

Alle Eingriffe wurden ohne Prämedikation durchgeführt. Die Injektion erfolgte in allen Fällen in einer Zeit von etwa einer Minute. Es kam dabei immer die gleiche Injektionsmenge von 5 ccm einer jeweiligen Versuchslösung zur Anwendung. Sofort nach Eintreten der anästhetischen Wirkung wurde mit dem operativen Eingriff begonnen.

Sämtliche Patienten wurden im Liegen behandelt.

Folgende Untersuchungskriterien fanden besondere Aufmerksamkeit:

1. Latenzzeit bis zum Auftreten der Anästhesie,
2. Blutleere des Operationsgebietes,
3. Verhalten des Blutdrucks,
4. Verhalten der Pulsfrequenz,
5. Nebenerscheinungen und Nachwirkungen,
6. Dauer der Anästhesie (Quaddelversuch am Meerschweinchen).

1. Latenzzeit bis zum Auftreten der Anästhesie

Zuerst haben wir in einigen Fällen versucht, den Wirkungseintritt der Anästhesie subjektiv vom Patienten selbst ermitteln zu lassen, indem der Patient angewiesen war, sich zu äußern, sobald er ein Kribbeln oder Brennen in der Lippe bzw. ein Taubwerden feststellte. Die Aussagen waren jedoch derart unterschiedlich, daß sie zur Beurteilung nicht herangezogen werden konnten.

Wesentlich besser ließ sich der Wirkungseintritt durch den Stich mit einer zahnärztlichen Sonde in das anästhesierte

Gebiet bestimmen. Aber auch hier sind Schwankungsbreiten dadurch möglich, daß einerseits die Schmerzempfindung durch psychische oder physische Komponenten beeinflusst sein kann, andererseits nicht jeder Patient auf den Stich mit einer Sonde gleich reagiert.

Unsere Untersuchungen ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den fünf Versuchslösungen.

Rechnet man die Zeit vom Beginn der Injektion bis zum Eintritt der Anästhesie, so war bei der Infiltrationsanästhesie in der Regel nach 1,5 bis 2 Minuten völlige Schmerzfreiheit erzielt. Bei der Leitungsanästhesie betrug die Zeit 2 bis 5 Minuten.

2. Blutleere des Operationsgebietes

Bei der Beurteilung der Blutleere im Operationsgebiet wurde Wert darauf gelegt, eine große Anzahl von Operateuren über diesen Punkt berichten zu lassen. Es war bemerkenswert, welche unterschiedliche Bewertungsmaßstäbe von den jeweiligen Operateuren angelegt wurden. Was bei dem einen als "mäßige" Blutleere empfunden wurde, wurde von dem anderen als "sehr gut" bezeichnet.

Die Intensität der lokalen Hämostase wurde also bei jeder Operation subjektiv und mit Berücksichtigung der Art der Operation beurteilt. Auch wurde die Möglichkeit einer stärkeren Blutung durch entzündliche Prozesse im Operationsgebiet berücksichtigt.

Zur Beurteilung gab es folgende vier Rangwerte: sehr gut, gut, mäßig, schlecht.

Aus der Tabelle I ist ersichtlich, daß die Blutleere bei der Vergleichslösung E zu 41 % und Lösung B zu 35 % "sehr gut" war. Bei lediglich 4 % aller Fälle war bei Lösung B die Blutleere als "schlecht" zu bezeichnen. Immerhin waren 15 % der Fälle bei Lösung E und 23 % bei Lösung A "schlecht".

Rangwerte	Xylonest 3 %		Xylonest 3 %		Xylonest 3 %		Xylonest 3 %		Xylocain 2 %	
	POR 8		POR 8		Octapressin		Epinephrin		Epinephrin	
	0,1 IE/ml	A	0,2 IE/ml	B	0,03 IE/ml	C	1 : 300.000	D	1 : 80.000	E
sehr gut	12 %		35 %		6 %		18 %		41 %	
gut	33 %		40 %		36 %		24 %		26 %	
mäßig	32 %		21 %		49 %		38 %		18 %	
schlecht	23 %		4 %		9 %		20 %		15 %	
	100 %		100 %		100 %		100 %		100 %	

Tabelle I, Blutleere im Operationsgebiet

Rangwerte	A		B		C		D		E	
sehr gut u. gut	45 %		75 %		42 %		42 %		67 %	
mäßig u. schlecht	55 %		25 %		58 %		58 %		33 %	
	100 %		100 %		100 %		100 %		100 %	

Tabelle II, Blutleere im Operationsgebiet

Faßt man die Gruppen mit "sehr gut und gut" einerseits und mit "mäßig und schlecht" andererseits zusammen, so ergeben sich die in Tabelle II dargestellten Werte.

Die beste durchschnittliche Blutleere erzielte also die Lösung B mit einem Verhältnis von 75 : 25 %. Mit geringem Abstand folgt Lösung E mit einem Verhältnis von 67 : 33 %.

Wesentlich schlechter schneiden die anderen drei Lösungen ab. Mit der schon negativen Bilanz von 45 : 55 % folgt Lösung A und schließlich die Lösungen C und D mit einem Verhältnis von je 42 : 58 %.

An dieser Stelle ist zu erwähnen, daß die Lösungen C (Xylonest 3 % Octapressin 0,03 IE/ml) und D (Xylonest 3 % Epinephrin 1 : 300.000) in dieser Zusammensetzung im Handel sind und nur in solchen Fällen Verwendung finden, bei denen eine örtliche Blutleere nicht erwünscht oder nicht nötig ist. Es ist also keineswegs als negativ zu bewerten, daß diese beiden Lokalanästhetika bei diesem Test den letzten Platz einnehmen.

Man kann nach diesen Ergebnissen sagen, daß das POR 8 bei der Konzentration von 0,2 IE/ml Xylonest 3 % der Standardlösung Xylocain 2 % Epinephrin 1 : 80.000 hinsichtlich der lokalen Hämostase durchaus ebenbürtig oder gar überlegen ist.

Hinsichtlich der Latenzzeit bis zum Auftreten einer optimalen Blutleere gab es zwischen POR 8 und Epinephrin einen großen Unterschied. Während bei Verwendung von Epinephrin die optimale Blutleere nach ca. 3 - 4 Min. erreicht wurde, so wurde sie mit POR 8 erst nach ca. 8 - 10 Min. erzielt.

3. Verhalten des Blutdrucks

Der Blutdruck wurde von uns vor der Injektion und 10 Min. nach der Injektion gemessen. Auch an dieser Stelle sollte man erwähnen, daß Schwankungsbreiten möglich sind, die durch psychische und physische Komponenten bedingt sein können.

Die Tabellen III, IV und V geben einen umfassenden Überblick über das Verhalten des systolischen und diastolischen Blutdrucks vor bzw. 10 Min. nach Injektion der jeweiligen Versuchslösung.

In allen fünf Gruppen erfolgte ein geringer Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks.

Unterschiedlich verhielt sich die Blutdruckamplitude. Bei Lösung B wurde sie um 1,40 mm Hg und bei Lösung C um 1,65 mm Hg kleiner, während sie sich bei D um 2,30 mm Hg und E um 2,50 mm Hg vergrößerte. Nahezu unverändert blieb die Blutdruckamplitude bei Lösung A.

Bei den Vasopressinderivaten erhöhte sich also der diastolische Blutdruck signifikanter als der systolische. Genau umgekehrt verhielt es sich beim Epinephrin. Hier erhöhte sich der systolische Blutdruck stärker als der diastolische.

4. Verhalten der Pulsfrequenz

Der Puls wurde vor der Injektion und 10 Min. nach erfolgter Injektion kontrolliert und dazu immer eine volle Minute ausgezählt, um die Pulsfrequenzänderungen festzustellen.

Die Tabelle VI zeigt einen Überblick über das durchschnittliche Verhalten der Pulsfrequenz vor bzw. 10 Min. nach der Injektion. Hier zeigt sich, daß die Anästhesielösungen mit Zusatz von POR 8 bzw. Octapressin eine Pulsfrequenzabnahme

Xylonest 3 %		Xylonest 3 %	Xylonest 3 %	Xylonest 3 %	Xylonest 3 %	Xylocain 2 %
POR 8		POR 8	Octapressin	Epinephrin	Epinephrin	Epinephrin
0,1 IE/ml		0,2 IE/ml	0,03 IE/ml	1 : 300.000	1 : 80.000	1 : 80.000
A	B	C	D	E		
VOR INJEKTION						
systolisch	139,85	142,90	141,90	143,20	141,10	
diastolisch	91,00	93,10	94,70	91,20	87,20	
10 Min. nach INJEKTION						
systolisch	145,95	145,00	144,00	146,60	145,70	
diastolisch	97,00	96,60	98,45	92,30	89,30	

Tabelle III, systolische und diastolische Blutdruckwerte im Mittel (mm Hg)

Systol. Blutdruck	Xylonest 3 %		Xylonest 3 %		Xylonest 3 %		Xylonest 3 %		Xylocain 2 %	
	POR 8	POR 8	POR 8	POR 8	Octapressin	Epinephrin	Epinephrin	Epinephrin	Epinephrin	Epinephrin
	0,1 IE/ml	0,1 IE/ml	0,2 IE/ml	0,2 IE/ml	0,03 IE/ml	1 : 300.000	1 : 300.000	1 : 80.000	1 : 80.000	1 : 80.000
	A	B	B	B	C	D	D	E	E	E
unverändert	54 %	43 %	43 %	43 %	53 %	48 %	48 %	36 %		
Anstieg	10 mm Hg	20 %	25 %	25 %	26 %	12 %	12 %	40 %		
	20 mm Hg	16 %	8 %	8 %	4 %	10 %	10 %	7 %		
	30 mm Hg	2 %	-	-	2 %	5 %	5 %	4 %		
	> 30 mm Hg	2 %	-	-	-	3 %	3 %			
Abfall	10 mm Hg	6 %	22 %	22 %	7 %	12 %	12 %	9 %		
	20 mm Hg	-	-	-	5 %	3 %	3 %	1 %		
	30 mm Hg	-	-	-	3 %	3 %	3 %	1 %		
	> 30 mm Hg	-	2 %	2 %	-	4 %	4 %	2 %		
	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %		

Tabelle IV, Verhalten des systolischen Blutdrucks 10 Min. nach Injektion

Xylonest 3 %		Xylonest 3 %		Xylonest 3 %		Xylonest 3 %		Xylocain 2 %	
POR 8	POR 8	Octapressin	Epinephrin	Epinephrin	Epinephrin	1 : 300.000	1 : 80.000		
0,1 IE/ml	0,2 IE/ml	0,03 IE/ml							
A	B	C	D	E					
unverändert	61 %	64 %	54 %	52 %	54 %				
10 mm Hg	26 %	24 %	27 %	24 %	22 %				
20 mm Hg	9 %	8 %	7 %	6 %	7 %				
30 mm Hg	2 %	-	-	-	1 %				
> 30 mm Hg	2 %	-	-	-	-				
10 mm Hg	-	2 %	9 %	12 %	13 %				
20 mm Hg	-	-	-	6 %	3 %				
30 mm Hg	-	-	-	-	-				
> 30 mm Hg	-	2 %	3 %	-	-				
100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %				

	Xylonest 3 % POR 8 0,1 IE/ml A	Xylonest 3 % POR 8 0,2 IE/ml B	Xylonest 3 % Otapressin 0,03 IE/ml C	Xylonest 3 % Epinephrin 1 : 300.000 D	Xylonest 2 % Epinephrin 1 : 80.000 E
Vor Injektion	95,60	100,12	99,65	95,86	96,00
10 Min. n. Injektion	91,44	90,18	97,15	99,52	100,20

Tabelle VI, Pulsfrequenz im Mittel (Anzahl pro Minute)

Pulsfrequenz		Xylonest 3 % POR 8 0,1 IE/ml	Xylonest 3 % POR 8 0,2 IE/ml	Xylonest 3 % Octapressin 0,03 IE/ml	Xylonest 3 % Epinephrin 1 : 300.000	Xyllocain 2 % Epinephrin 1 : 80.000
		A	B	C	D	E
unverändert		20 %	14 %	25 %	6 %	9 %
Anstieg	1 - 5 Schläge/Min.	12 %	3 %	9 %	18 %	20 %
	6 - 10 "	6 %	-	5 %	14 %	12 %
	11 - 15 "	-	2 %	5 %	18 %	12 %
	16 - 20 "	10 %	2 %	5 %	12 %	8 %
	21 - 25 "	-	2 %	1 %	-	4 %
	26 - 30 "	-	-	2 %	4 %	3 %
	> 30 "	-	-	2 %	-	1 %
Abfall	1 - 5 "	14 %	21 %	9 %	-	12 %
	6 - 10 "	11 %	14 %	17 %	8 %	16 %
	11 - 15 "	18 %	2 %	5 %	10 %	2 %
	16 - 20 "	3 %	18 %	7 %	8 %	1 %
	21 - 25 "	-	6 %	-	2 %	-
	26 - 30 =	-	9 %	4 %	-	-
	> 30 "	6 %	7 %	4 %	-	-
		100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

Tabelle VII, Verhalten der Pulsfrequenz 10 Min. nach Injektion

bewirkten. Dabei war der Abfall der Pulsfrequenz bei Lösung B mit fast 10 Schlägen pro Minute hochsignifikant.

Die Anästhetika mit Epinephrinzusatz (Lösung D u. E) bewirkten dagegen eine Pulsfrequenzzunahme mit durchschnittlich 4 Schlägen pro Minute.

In der Tabelle VII sind die Pulsfrequenzänderungen gesondert nach der Größe der Änderung (Schläge pro Minute) erfaßt. Während bei den Vasopressinderivaten in 16 % der Fälle bei Lösung B, 8 % bei Lösung C und 6 % bei Lösung A eine Abnahme der Pulsfrequenz von mehr als 25 Schlägen pro Minute zu beobachten war, so trat dies in keinem einzigen Fall bei den Lösungen mit Epinephrinzusatz auf.

Eine Pulsfrequenzzunahme von mehr als 25 Schlägen pro Minute fanden wir in 4 % der Fälle jeweils bei den Lösungen C, D und E.

5. Nebenerscheinungen und Nachwirkungen

Bei einer kritischen Beurteilung der Fälle, bei denen Nebenerscheinungen auftraten, muß auf die Zusammenstellung der in Betracht kommenden Patienten hingewiesen werden. Es handelt sich hierbei teilweise um physisch und psychisch labile Menschen. Viele Patienten werden durch die Klinikatmosphäre sichtlich erregt. Ein großer Teil der Patienten ist häufig voreingenommen und besonders ängstlich, da sie vom Zahnarzt an eine "Kieferchirurgische Klinik" überwiesen wurden. Fast jeder von diesen Patienten glaubt, ein besonders "schwerer Fall" zu sein und erwartet sichtlich irgendwelche Komplikationen. Wieder andere kommen voreingenommen, da bereits ein erfolgloser Eingriff durchgeführt wurde.

Allein die Tatsache, daß sämtliche Operationen am liegenden Patienten durchgeführt wurden, kann entscheidend dafür gewes-

Art der Nebenerscheinung	Xylonest 3 %		Xylonest 3 %		Xylonest 3 %		Xylonest 3 %		Xylonest 3 %	
	POR 8		POR 8		Octapressin		Epinephrin		Epinephrin	
	0,1 IE/ml	A	0,2 IE/ml	B	0,03 IE/ml	C	1 : 300.000	D	1 : 80.000	E
Angstgefühl	3		5		1		2		4	
Herzklopfen	1		3		3		3		6	
Schweißausbruch	1		2		6		2		-	
Blässe	10		13		14		4		2	
Tremor	-		-		1		-		-	
Praekollaps	-		2		3		3		-	
Nachblutung	-		-		2		-		-	
Gestörte Wundheilung	2		-		2		-		-	

Tabelle VIII, Anzahl der Nebenerscheinungen (Pro Lösung 100 Patienten)

sen sein, daß es zu keinem einzigen Kollaps kam. Lediglich 8 Patienten von insgesamt 500 zeigten Praekollapszustände und zwar jeweils 3 in Gruppe C und D bzw. 2 in Gruppe B (siehe Tabelle VIII).

Es konnte eine gute Allgemeinverträglichkeit bei allen fünf Versuchslösungen festgestellt werden. Die Tabelle mit den zusammengestellten Nebenerscheinungen würde, wollte man alle zusammenzählen, ein falsches Bild ergeben. Viele Nebenerscheinungen traten gekoppelt auf, d. h. das Angstgefühl wurde z. B. oft von Herzklopfen, Schweißausbruch oder Blässe begleitet.

Eine gestörte Wundheilung gab es insgesamt nur in vier Fällen, und zwar je zwei in Gruppe A und C. Nachblutungen traten in zwei Fällen in Gruppe C auf.

Statistisch signifikante Unterschiede konnten eigentlich nur bei der Beurteilung der Gesichtsblassse festgestellt werden. Bei 10 - 14 % der mit Vasopressinderivaten behandelten Patienten trat eine deutliche Gesichtsblassse auf. Im Gegensatz dazu war bei Verwendung von Epinephrin nur bei 2 - 4 % aller Fälle ein ausgesprochen blasses Hautkolorit festzustellen.

6. Dauer der Anästhesie (Quaddelversuch am Meerschweinchen)

Da die meisten operativen Eingriffe nach durchschnittlich 15 Minuten beendet waren, und da es keinem Patienten zuzumuten war, bis zum Nachlassen der Analgesie zu warten, entschieden wir uns, im Tierversuch, d. h. am Meerschweinchen, die Anästhesiedauer mit Hilfe des sog. Quaddeltests zu untersuchen.

Mit dieser Methode sind nun zwar brauchbare Vergleichswerte zu erzielen, es drängt sich jedoch die Frage auf, inwieweit man die Ergebnisse dieser Versuche auf unser Arbeitsgebiet, die Mundhöhle, übertragen kann.

Der Quaddeltest wurde nach den von THER angegebenen Richtlinien durchgeführt.

Es werden zu einem Versuch je 6 Meerschweinchen verwendet, denen zunächst zu beiden Seiten der Wirbelsäule an entsprechenden Stellen ein etwa markstückgroßer Hautbezirk freigeschoren wird. In dieses von Haaren freies Gebiet erfolgt die intrakutane Injektion von je 0,3 ccm der zu vergleichenden Lösung; z. B. Xylonest 3 % POR 8 0,2 IE/ml auf die eine und die Vergleichslösung Xylocain 2 % Epinephrin 1 : 80.000 auf die andere Seite. Die alsbald ins Hautniveau übergehende erhabene Quaddel wird zweckmäßigerweise mit einem Rotstift umgrenzt, um so den analgetischen Bezirk besser zu markieren. Alle 10 Minuten wird nun durch Reizung der injizierten Hautbezirke mit einer Nadel die Analgesie geprüft. In den Bereich der Quaddel wird je sechsmal mit der Nadel eingestochen, immer an einer anderen Stelle.

Die Reaktion des Tieres wird durch einen Stich in eine nicht anästhesierte Stelle geprüft. In der Regel wird der Stich mit einem Quieken beantwortet. Sobald nun die Analgesie nachläßt, reagiert das Tier auch auf die Stiche im Quaddelbezirk. Bei jeder Quaddel wird dann die Häufigkeit der Reaktionen registriert und auf beiden Seiten für die sechs Tiere der Durchschnittswert errechnet. Der Versuch wird nicht bis zum Wiedereintritt der normalen Sensibilität durchgeführt, sondern nur bis zu dem Durchschnittswert von drei Reaktionen auf jeder Seite.

Die Werte werden dann in ein Koordinatensystem eingetragen, wobei die Zeit in Minuten auf der Abszisse und die Häufigkeit der Reaktionen auf der Ordinate abgetragen werden. Aus der Zeitdifferenz, in der die Lösungen den Wert drei erreichen, lassen sich vergleichende Schlüsse auf die Dauer der Analgesie ziehen.

Bei den Versuchen wurden nur männliche Meerschweinchen verwendet, da die Weibchen nicht so zuverlässig auf die Stiche reagierten. Das Gewicht der Tiere betrug zwischen 750 und 970 g.

Die Kurve I stellt eine Mittelwertkurve aus drei Versuchen mit je sechs Tieren dar. Es wird Xylonest 3 % POR 8 0,2 IE/ml mit Xylocain 2 % Epinephrin 1 : 80.000 verglichen. Nach dieser graphischen Darstellung verhalten sich beide Lösungen nahezu gleich. Beide Kurven verlaufen ähnlich und erreichen nach 280 Minuten den Wert drei.

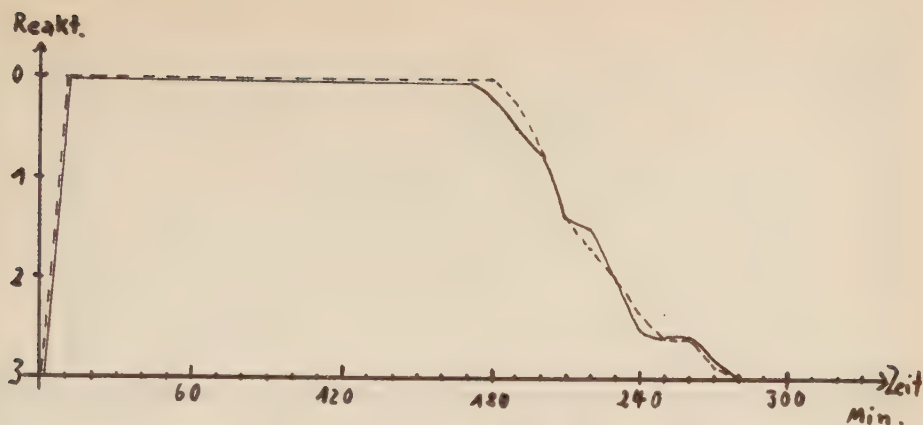
Die Kurve II stellt einen Mittelwert von drei Versuchen mit je sechs Tieren dar. Hier werden Xylonest 3 % Octapressin 0,2 IE/ml und Xylonest 3 % POR 8 0,2 IE/ml miteinander verglichen. Bei 180 Minuten beginnt der Abfall beider Kurven. Während Kurve A steiler verläuft und nach 300 Minuten den Wert drei erreicht, verläuft B etwas flacher und erreicht erst nach 330 Minuten den Wert drei.

Die Kurve III stellt einen Mittelwert aus drei Versuchen mit je sechs Tieren dar, wobei Xylonest 3 % POR 8 0,1 IE/ml mit Xylonest 3 % Epinephrin 1 : 300.000 verglichen wird. Hier zeigt sich deutlich, daß das POR 8 dem Epinephrin in diesem Konzentrationsverhältnis klar überlegen ist. Der Abfall der Kurve mit POR 8 beginnt 100 Minuten später als das Abfallen der Kurve mit Epinephrin und erreicht auch den Wert drei 40 Minuten später.

In Kurve IV werden POR 8 0,1 IE/ml und POR 8 0,2 IE/ml (jeweils in Xylonest 3 %) miteinander verglichen. Sie stellt einen Mittelwert aus drei Versuchen mit je sechs Tieren dar. Nach 380 Min. erreichen beide Kurven den Wert drei. Der etwas flachere Kurvenverlauf von POR 8 0,2 IE/ml scheint eine leichte Überlegenheit anzudeuten.

Die Kurve V stellt eine Mittelwertkurve aus drei Versuchen mit je sechs Tieren dar. Es wird Xylonest 3 % Octapressin 0,03 IE/ml mit Xylonest 3 % Epinephrin 1 : 300.000 verglichen. Nach anfänglich gleichem Verlauf laufen die Kurven erst im letzten Teil auseinander, und das Octapressin erreicht den Wert drei nach 290 Minuten, 20 Minuten nach dem Epinephrin.

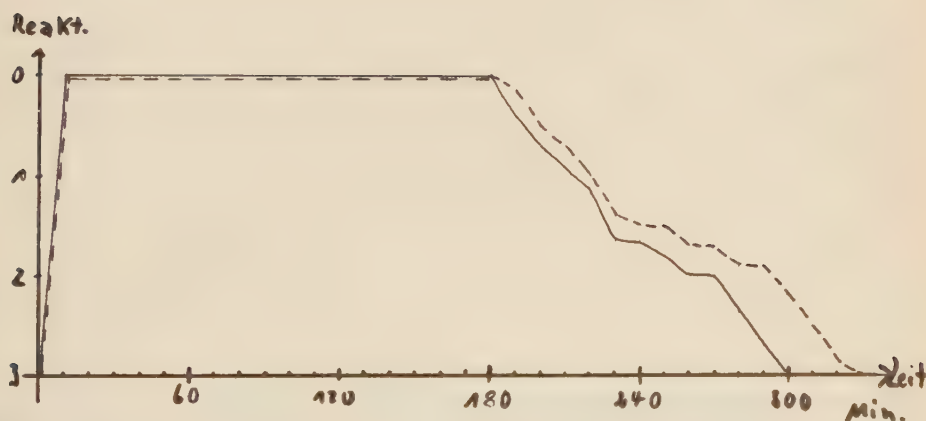
Die Kurve VI stellt einen Mittelwert aus einem Versuch mit sechs Tieren dar. Es wird Xylonest 3 % POR 8 0,1 IE/ml mit Xylonest 3 % ohne Zusatz verglichen. Hier zeigt sich deutlich, wie groß die Überlegenheit der Lösung mit Zusatz ist. Während Xylonest 3 % ohne Zusatz schon nach 80 Minuten den Wert drei erreicht, so erreicht ihn die Lösung mit Zusatz erst nach 250 Minuten.



A. Analgesie Xylocain 2% Epinephrin A:80000 ———

B. Analgesie Xylonest 3% POR 8 0,2 IE/mL - - - -

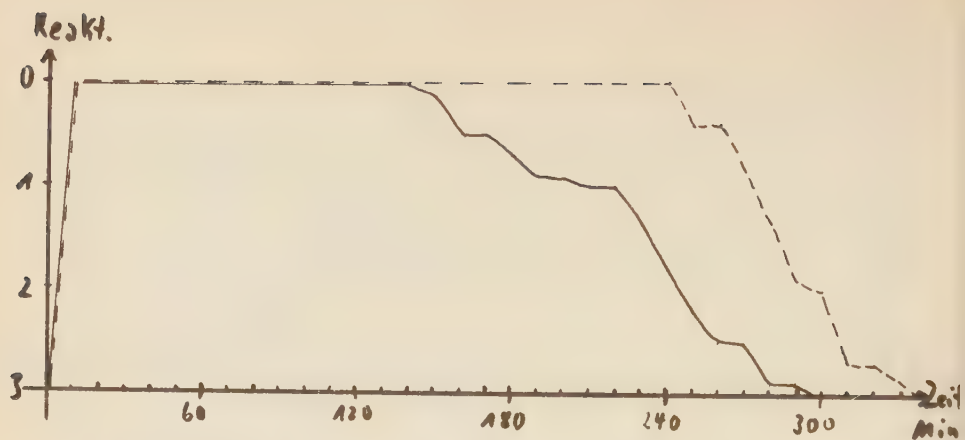
Kurve I



A. Analgesie Xylonest 3% Octapressin 0,2 IE/mL ———

B. Analgesie Xylonest 3% POR 8 0,2 IE/mL - - - -

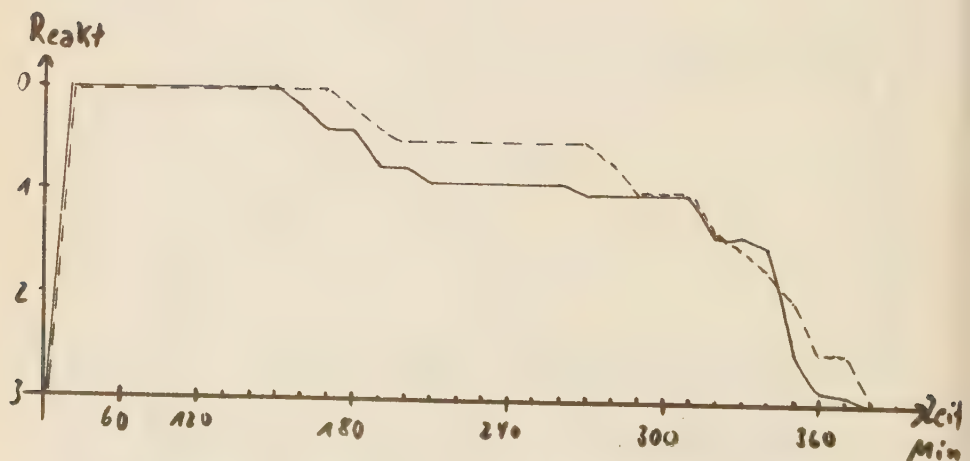
Kurve II



A. Analgesie Xylonest 3% Epinephrin A: 300 000 ———

B. Analgesie Xylonest 3% POR 8 0,1 IE/ml ———

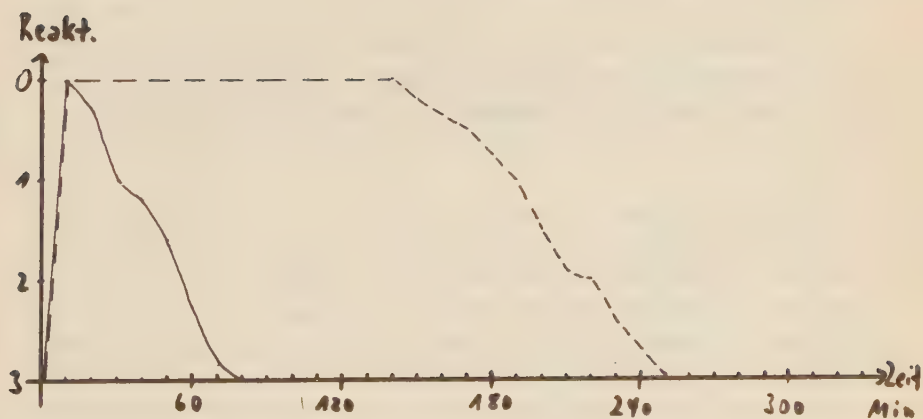
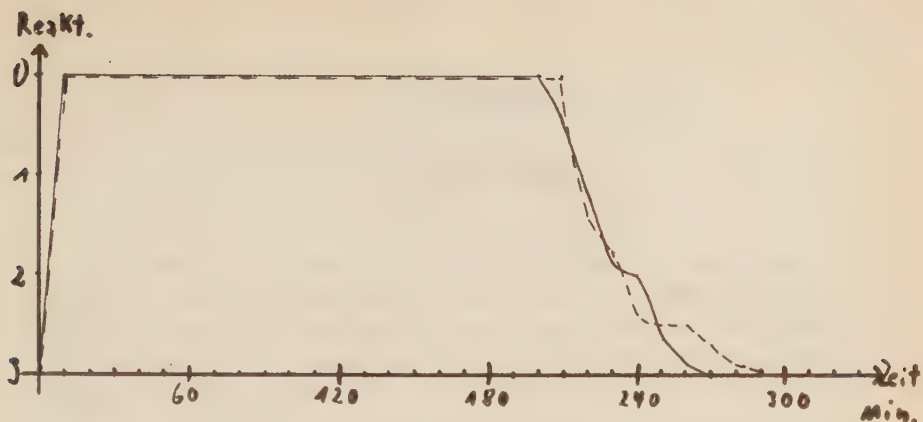
Kurve III



A. Analgesie Xylonest 3% POR 8 0,1 IE/ml ———

B. Analgesie Xylonest 3% POR 8 0,2 IE/ml ———

Kurve IV



C. Schluß

Zusammenfassung

Im allgemeinen Teil der Arbeit wird ein umfassender Überblick über die Komplikationen gegeben, die bei Durchführung der Lokalanästhesie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich auftreten können. Die Zahl der Komplikationen zu mindern oder gar völlig auszulöschen, wird an dem Bestreben deutlich, immer neue Präparate zu entwickeln. Immer wieder wurde versucht, das seit über 60 Jahren gebräuchliche Adrenalin durch ein neues, weniger toxisches Mittel zu ersetzen.

In dieser Arbeit werden die Vasopressinderivate Octapressin und POR 8 physiologisch und pharmakologisch vorgestellt und den bisher gebräuchlichen Vasokonstringentien gegenübergestellt. Aus der umfangreichen Literatur können wir entnehmen, daß besonders das POR 8 in der Lage ist, das Adrenalin in dessen Funktion als Vasokonstringens zu ersetzen.

Im experimentellen Teil der Arbeit werden die Vasopressinderivate bei klinischen Untersuchungen und im Tierversuch auf ihre Eignung als Vasokonstringens überprüft und mit dem Adrenalin verglichen.

Zur Untersuchung kamen folgende Lösungen:

1. Lösung A : Xylonest 3 % mit POR 8 0,1 IE/ml,
2. Lösung B : Xylonest 3 % mit POR 8 0,2 IE/ml,
3. Lösung c : Xylonest 3 % mit Octapressin 0,03 IE/ml.

Als Vergleichslösungen dienten:

4. Lösung D : Xylonest 3 % mit Epinephrin 1 : 300.000,
5. Lösung E : Xylocain 2 % mit Epinephrin 1 : 80.000.

Die Untersuchungen brachten folgende Ergebnisse:

1. Hinsichtlich der Latenzzeit bis zum Auftreten der Anästhesie ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den fünf Lösungen.
2. Hinsichtlich der peroperativen Hämostase darf das POR 8 in der Konzentration von 0,2 IE pro ml Xylonest 3 % dem Epinephrin 1 : 80.000 in Xylocain 2 % gleichgesetzt werden. Dabei ist allerdings zu erwähnen, daß der Wirkungseintritt der Blutleere beim POR 8 4 - 6 Min. länger dauert als beim Epinephrin.
3. Alle fünf Lösungen bewirkten einen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Unterschiedlich verhielten sich die Blutdruckamplituden. Während sich nach Zusatz von Vasopressinderivaten die Blutdruckamplitude verkleinerte, so vergrößerte sie sich nach Zusatz von Epinephrin.
4. Die Anästhesielösungen mit Zusatz von POR 8 bzw. Octapressin bewirkten einen Pulsfrequenzabfall. Dabei war die Abnahme der Pulsfrequenz bei Lösung B (0,2 IE POR 8/ml) mit fast 10 Schlägen pro Minute hochsignifikant. Die Anästhetika mit Epinephrinzusatz bewirkten dagegen eine Pulsfrequenzzunahme um durchschnittlich 4 Schläge pro Minute.
5. Die Allgemeinverträglichkeit war bei allen fünf Versuchslösungen als gut zu bezeichnen. Statistisch signifikante Unterschiede konnten eigentlich nur bei der Beurteilung der Gesichtsblasser festgestellt werden. Während bei der Verwendung von Vasopressinderivaten bei 10 - 14 % der Patienten eine deutliche Gesichtsblasser auftrat, so war dies bei Verwendung von Epinephrin nur bei 2 - 4 % aller Fälle der Fall.
6. Die Dauer der Anästhesie war bei allen Operationen ausreichend. Beim Quaddeltest am Meerschweinchen zeigte es sich, daß das POR 8 eine etwas längere Anästhesiedauer bewirkt als das

Octapressin. Die Lösungen Xylonest 3 % POR 8 0,2 IE/ml und Xylocain 2 % Epinephrin 1 : 80.000 verhielten sich bei diesem Test völlig gleichwertig.

Nach Betrachtung der Ergebnisse darf man die Vasopressinderivate Octapressin und POR 8 als eine wertvolle Bereicherung im Angebot der Vasokonstringentien ansehen. Beide Mittel erweisen sich als geeignet bei entsprechender Indikation in der kleinen Chirurgie.

Im direkten Vergleich mit der Standardlösung Xylocain 2 % Epinephrin 1 : 80.000 schneidet das POR 8 in der Konzentration von 0,2 IE/ml in Xylonest 3 % ausgesprochen gut ab. Es ist in allen Belangen dem Epinephrin gegenüber mindestens gleichwertig.

Literaturverzeichnis

- ADLER, P. u. URI, J. Zahnärztliche Lokalanästhesie,
Carl Hanser Verlag München 1952
- AKERMANN, B. ON Felypressin (Octapressin) as an
adjunct to Lidocaine and Prilocaine
- an experiment study in animals.
Acta pharmacol. et toxicol. 24, 1966
- AXHAUSEN Allgemeine Chirurgie,
Carl Hanser Verlag München 1947
- BANGHAM zit. von HÜTHWOHL, B.
zit. von Exposé der Firma Sandoz AG
- BERDE, B. zit. von HÜTHWOHL, B.
zit. von Exposé der Firma Sandoz AG
- BERDE, B. u.
SCHALCH u. DOEPFNER Über die lokalvasokonstriktorische
Wirkung von Octapressin, Adrenalin und
Hypertensin,
Helv. Physiol. Acta 22, 110-119, 1964
- BERLING, C. Octapressin as a vasoconstrictor in
dental plexus anaesthesia,
Odontologisk Revy, Vol. 17, No. 4 1966
- BJÖRN, H. Lokalanästhesie und Lokalanästhetika,
Pharma Stern GmbH
- BLANCK u. KILIAN zit. von Stritzinger
- BOLLOBAS, B. Oto-rhino-laryngologische Erfahrungen
mit Octapressin,
Wien. med. Wschr. 113, 277-280, 1963

- BOLLOBÁS, B. Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Octapressin auf operative Aggressionen,
Wien. med. Wschr. 113, 275-277, 1963
- BOURNE, J. G. zit. von OBERMEYER, P. u. THIEDE, G.
- BÜLBRING u. WAJDA zit. von KOLE
- BURGHARDT, E. u.
ALBEGGER, F. Zur Infiltrationstechnik der diagnostischen Konisation, Geburtshilfe u. Frauenheilkunde Jahrg. 29, H. 1, 1969
- BRAUN, H. u. LÄWEN, A. Die örtliche Betäubung, Joh. Ambrosius Barth Verlag Leipzig 1951
- BROWN zit. von EVERS, H.
zit. von IMMENKAMP, A.
- CERLETTI, A. u.
WEBER u. WEIDMANN Zur Wirkung von Phenylalanin 2- Lysin- Vasopressin (Octapressin) auf den arteriellen und venösen Anteil eines Peripheren Gefäßgebietes, Helv. Physiol. Acta 21, 394-401, 1963
- CHANNON u. ISBELL zit. von BJÖRN
- CHERASKIN zit. von BJÖRN
- DE GRENU, E. Die Kreislaufstabilisierung bei der Tonsillektomie in Lokalanästhesie, Pract. oto-rhino-laryng. 25, 145-163, 1963

- DIEMATH, H. E. Vasokonstriktorisches Peptid als Zusatz für die Lokalanästhesie, Arztl. Praxis 20. Jahrg., Nr. 26, 1968
- EICHHOLTZ Lehrbuch der Pharmakologie, Springer Verlag 1951
- EULER zit. von LANGECKER, H.
- EVERS, H. Über die Beurteilung der Gefahrenmomente bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie, Vortrag zur Intern. Fortbildungswoche in Timmendorfer Strand, Juni 1968
- EVERS, H. Vasokonstriktorisches Zusätze bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie, Zahnärztl. Praxis 22, 1966
- EVERS, H. Zur Problematik der gefäßkontrahierenden Zusätze bei der örtlichen Betäubung Therapiewoche, 47, 1966
- EVERS, H. Klinische Erfahrungen mit Octapressin als Vasokonstriktor, Zahnärztl. Praxis, 18. Jahrg. 22, 1967
- FANKHAUSER, B. Lokale Blutstillung mit POR 8 (Sandoz) bei gynäkologischen und geburtshilflichen Operationen, Gynaecologia 166, 272-278, 1968
- FISCHER, G. Die örtliche Betäubung in der Zahnheilkunde, Joh. Ambrosius Barth Verlag Leipzig 1951

- HARNISCH, H. Zur Toxikologie lokalanästhesierender Mittel,
D.Z.Z. 6, 293, 1951
- HARNISCH, H. Über gefäßkontrahierende Zusätze bei der örtlichen Betäubung unter besonderer Berücksichtigung des 1-Arteenols, Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Vorträgen H 12, S. 165, 1952
- HARNISCH, H. Zur Toxizitätsprüfung der Lokalanästhetika im Tierversuch,
Dtsch. Z.M.K. 21, 126, 1954
- HARNISCH, H. Örtliche Betäubung ohne gefäßkontrahierenden Zusatz,
Zahnärztl. Welt/Reform 10, 58, 1957
- HARNISCH, H. Ist eine individuelle Dosierung der Vasokonstringentien bei der Lokalanästhesie zweckmäßig?
Zahnärztl. Welt/Reform 18, 579, 1960
- HARNISCH, H. Betäubung unter Zusatz von 1-Noradrenalin,
D.Z.Z. 7, 859, 1952
- HARNISCH, H. Augenblicklicher Stand der zahnärztlichen Lokalanästhesie,
Zahnärztl. Praxis 15, 12, 1964
- HARNISCH, H. Schilddrüsenschwellung nach Novocain-Corbasil Injektion,
Z.R. 7, 278, 1938
- HARNISCH, H. Welche Präparate soll der Zahnarzt bei der örtlichen Betäubung verwenden?

Deutscher Zahnärztekalendar 1953

- HARNISCH, H. u.
HATTEMER Zur Toxikologie lokalanästhesierender
Mittel,
D. Z.Z. H. 6, 1951
- HARNISCH, H. u.
GABKA, J. u. BRAUN, H. Handlexikon der zahnärztlichen Praxis.
Medica Verlag Stuttgart 1967
- HARNISCH, H. u. NOCKE zit. von SCHUCHARDT u. SCHÖN
- HARTEL, J. Lokale Blutstillung mit Octapressin
bei gynäkologischen und geburtshilf-
lichen Operationen,
Zbl. Gynäk. 89, 629, 1967
- HENSCHEN zit. von HARNISCH, GABKA, BRAUN
- HERRMANN, M. Zur Indikation der Narkose in der
Zahnheilkunde,
Z.R. 15/16, 1951
- HERRMANN, M. Vergleichende klinische Untersuchungen
über allgemeine und lokale Wirkung des
Suprarenins und dessen neuartigen
Ersatzes Corbasil,
D.Z.W. Nr. 11, 1936
- HEUSER, H. Zur Frage des Zusatzes gefäßkontra-
hrierender Mittel zur Injektionslösung.
Z.R. H. 9, 1953
- HIBLER, N. Lokalanästhesie und Vasokonstriktor,
H.N.O. B. 16, H. 11, 1968

- HOCHULI, E. Klinische Erfahrungen mit der lokalen
Anwendung von Octapressin in der Gynä-
kologie und in der Geburtshilfe,
Schweiz. med. Wochz. 92, Nr. 21, 1962
- HOLLER zit. von IMMENKAMP, A.
- HOLTZ, P. Arterenol,
Pharmazie, Jahrg. 5, H. 2, 1950
- HOLTZ, RICHTER u.
SCHÜNEMANN Novocain Arterenol,
Klin. Wo. 29, 21/22, 393, 1951
- HÜGIN, W. Die Verträglichkeit von Octapressin
mit verschiedenen Narkosen,
Anaesthesist, B. 11, H. 6, 1962
- HÜTHWOHL, B. Beeinflussung der Wirkungszeit eines
Lokalanästhetikums durch Vasopresso-
ren.
Inaug. Dissertation Mainz 1969
- IMMENKAMP, A. Allgemeinanästhesie und örtliche Be-
täubung in der Zahn-, Mund- und Kie-
ferheilkunde,
Dr. Alfred Hüthig Verlag Heidelberg
1970
- KIPPING, H. Todesfälle bei der Lokalanästhesie
(1947 - 1964)
Inaug. Dissertation Marburg 1965
- KLINGENSTRÖM, P. zit. von EVERS, H.
zit. von HARTEL, J.
zit. von HÜTHWOHL, B.

- KLINGENSTRÖM, P. u.
WESTERMARK, L. Lokal Tissue-Oxygen tension after
Adrenaline, Noradrenaline and Octa-
pressin in lokal anaesthesia,
Acta anaest. Scandinav. 8, 1964
- KÖLE, H. u.
HOLDZIEWICZ, E. Ein neuer Vasokonstriktor und seine
Anwendung in der zahnärztlichen und
Kiefer-Gesichtschirurgie,
Zahnärztl. Praxis Jahrg. 20, Nr. 18,
1969
- KÖRTGE, P. Internistische Beurteilung der Be-
handlungsfähigkeit von Patienten in
der täglichen Praxis,
Quintessenz H. 1/2, 1970
- KRONENBERG, u.
RÖNNICKE zit. von SCHUCHARDT u. SCHÖN
zit. von LANGECKER, H.
- KUSCHINSKY, G. u.
LÜLLMANN, H. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie,
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1970
- LANGECKER, H. Arterenol und Adrenalin,
Ärztl. Wochenzeitschr. H. 28, 1951
- LENDLE u. WEIGMANN zit. von STRITZINGER, H.
- LEUTHARDT, F. Lehrbuch der physiologischen Chemie,
Walter de Gruyter Verlag & Co.,
Berlin 1961
- MARTI, H. R. Klinische Prüfung eines neuen Vaso-
konstriktors (POR 8) als Zusatz zur
LA bei Eingriffen im ORL-Bereich,
Pract. oto-rhino-laryng. 30, 1968

- MATHIS, H. u.
WINKLER, W. Zahnheilkunde und Innere Medizin,
Joh. Ambrosius Barth Verlag Leipzig
1956
- MISSURA, T. u.
WEDER, A. Vergleichende Untersuchungen über das
Verhalten des Kreislaufes bei der
Tonsillektomie in LA mit vasokon-
striktorischem Zusatz von Adrenalin
bzw. PLV 2,
Prakt. oto-rhino-laryng. 24, 1962
- MØLLER, K. O. Pharmakologie als theoretische Grund-
lage einer rationellen Pharmakothe-
rapie,
Schwabe & Co. Verlag Basel/Stuttgart
1966
- MOHARM, M. H. M. "Xylonest" Experimentelle Untersuchun-
gen und klinische Erprobung eines
neuen Lokalanästhetikums,
Inaug. Dissertation Berlin 1967
- MOHORN zit. von IMMENKAMP, A.
- NOLTE zit. von HÜTHWOHL, B.
- OBERMEYER, P. u.
THIEDE, G. Probleme der ambulanten Kurzsnarkose
bei chirurgisch-stomatologischen
Eingriffen,
Z.R. Jahrg. 77, H. 6, 1968
- ÖLKERS Grundriß der Pharmakologie und Arz-
neiverordnungslehre für Zahnärzte
und Studenten der Zahnheilkunde,
Hirzel Verlag Stuttgart 1950
- ORENGO Anwendung eines synthetischen Vaso-
pressinanalogen als Haemostatikum

- in der geburtshilflichen und gynäkologischen Chirurgie,
Gynaecologia 160, 221-232, 1965
- PELLNITZ, D. HNO-Heilkunde (kurzgefaßtes Handbuch),
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1964
- PORT, EULER Lehrbuch der Zahnheilkunde,
J. F. Bargmann Verlag München 1950
- RAAB, H. Die örtliche Schmerzbetäubung in der
modernen Zahnheilkunde,
Wilhelm Mandrich Verlag Wien 1950
- REIN u. Einführung in die Physiologie des
SCHNEIDER, M. Menschen,
Springer Verlag Berlin 1960
- RINTALA, A. u. Über Operationsblutungen in Verbin-
TAMMISTO, T. dung mit Lokalanästhesie,
Anaesthesist B. 14, H. 6, 1965
- SCHAUMANN zit. von IMMENKAMP, A.
- SCHMIDT, L. Die Wirkung von Phenylalanin 2- Ly-
BERNAUER u. MENZEL sin 8- Vasopressin und Lysin 8- Vaso-
pressin auf Coronardurchblutung und
Blutdruck des Hundes und den Ratten-
uterus,
Arzneimittelforschung 12, 1019, 1962
- SCHMUTZIGER, P. Anästhesie in der Zahn-, Mund- und
Kieferheilkunde,
Med. Verlag Hans Huber Bern 1951

- SCHUCHARDT, K. u.
SCHÖN, F. Schmerzausschaltung und Schmerzbe-
 kämpfung,
 Aus: Die Zahn- Mund- und Kieferheil-
 kunde
 HÄUPL, MEYER, SCHUCHARDT, 1956
- SEIFERT, E. Leitfaden der örtlichen Betäubung,
 Lehmanns Verlag München 1955
- SOEHRING zit. von SCHUCHARDT u. SCHÖN
- STEINHAUS zit. von GORDH, T.
- STRITZINGER, H. Todesfälle nach Lokalanästhesie,
 Inaug. Dissertation Berlin 1965
- SWAN, STHELE u.
ELLSWORTH zit. von HARNISCH, H.
- TAINTER, M. L. zit. von SCHMUTZIGER, P.
 zit. von SCHUCHARDT u. SCHÖN
- THORSAUGE, C. Das Risiko bei Narkose zur
 Zahnbehandlung
 Quintessenz, H. 9, 1968
- TSAKIRIS, A. u.
BÜHLMANN, A. Kreislaufwirkungen eines neuen syn-
 thetischen Vasopressins,
 Dtsch. med. Wschr. Jahrg. 88, Nr. 1
 1963
- URBATUS, W. Ornith 8- Vasopressin (POR 8) als
 Vasokonstriktor in der Gynäkologie
 und Geburtshilfe,
 Praxis 56, Nr. 52, 1967
- ZELLER zit. von KÖLE u. HOLDZIEWICZ

ZWEIFACH

zit. von HARTEL, J.

zit. von CERLETTI, WEBER u. WEIDMANN

AB/ASTRA

Xylonest - Octapressin

Exposé der Firma AB/ASTRA Schweden

SANDOZ AG.

POR 8, Vasokonstriktorisches Peptid

Exposé der Firma Sandoz AG Basel

An dieser Stelle sei es mir erlaubt, Herrn Prof. Dr. Dr.
Harnisch für die freundliche Überlassung des Themas und
für die Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit meinen
Dank auszusprechen.

Lebenslauf

Am 10. Oktober 1941 wurde ich, Hans Jörg Hauer, als Sohn des Kaufmanns Walter Hauer und seiner Ehefrau Elsbeth geb. Staatz in Berlin-Wilmersdorf geboren.

Im September 1947 wurde ich in Berlin-Neukölln eingeschult. Meine Reifeprüfung legte ich am 5. März 1962 an der Paulsen-Schule in Berlin-Steglitz ab.

Im Sommersemester 1962 begann ich das Studium der Zahnheilkunde an der Freien Universität Berlin. Im April 1965 bestand ich an der gleichen Universität die zahnärztliche Vorprüfung und legte am 26. Juli 1968 vor dem Ausschuß für die zahnärztliche Prüfung in Berlin das zahnmedizinische Staatsexamen ab.

Von Oktober 1968 bis Oktober 1970 war ich an der Kieferchirurgischen Abteilung des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses in Berlin als Gastzahnarzt tätig. Danach arbeitete ich als Zahnarztvertreter in verschiedenen Praxen.

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin

- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

